Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

Neurotransmitter im Gehirn akut und chronisch niereninsuffizienter Ratten

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Joachim Peschkes

aus Bad Mergentheim

Würzburg, 13. August 1981

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543526_0015

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. K. Kochsiek

Neurotransmitter im Gehirn akut und chronisch niereninsuffizienter Ratten

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Joachim Peschkes

aus Bad Mergentheim

Würzburg, 13. August 1981

Referent:	Priv. Doz. Dr. med. G. Schmid
Korreferent:	Prof. Dr. med. K. Kochsiek
Dekan:	Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 11.2.1982

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.0	Einleitung	1
2.0	Methodik	3
2.1	Tiere und Tiermodelle	3
2.1.1	Allgemeine Tierhaltung	3
2.1.2	Tiermodelle	3
2.1.2.1	Erzeugung des akuten Nierenversagens	3
2.1.2.2	Erzeugung der chronischen Nieren-insuffizienz	4
2.2	Tötung der Tiere und Aufbereitung der Gehirne	5
2.3.0	Chromatographisches Vorgehen zur Isolation der Neurotransmitter	7
2.3.1	Vorbereitung der Säulen	7
2.3.2	Auftragen der Proben und nachfolgende Eluation	7
2.3.3	Kontrolle der chromatographischen Trennung	8
2.4.0	Quantitative Bestimmung der Neurotrans-mitter	8
2.4.1	Meßprinzip	8
2.4.2	Verfahren zur fluorimetrischen Messung von Serotonin	10
2.4.3	Verfahren zur fluorimetrischen Messung von Histamin	10
2.4.4	Verfahren zur fluorimetrischen Messung von Dopamin	11
2.4.5	Verfahren zur fluorimetrischen Messung von Noradrenalin	11

2.4.6	Berechnung der Transmitterkonzentrationen	16
2.5	Bestimmung der Nierenfunktionseinschränkung anhand des Harnstoff-N	16
3.0	Ergebnisse	17
3.1	Neurotransmitter bei Ratten mit akutem Nierenversagen	17
3.2	Neurotransmitter bei chronisch niereninsuffizienten Ratten	18
4.0	Diskussion	31
4.1.0	Grundlagen	31
4.1.1	Grundlagen zum Metabolismus und zur Regulation der verschiedenen Neurotransmitter	31
4.1.2	Regulation der Tyrosin-Hydroxylase	33
4.2.0	Diskussion der Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz	40
4.2.1.0	Dopamin	40
4.2.1.1	Mögliche Mechanismen einer Dopamin-Erhöhung	40
4.2.1.2	Klinische Symptomatologie im Zusammenhang mit Dopamin	42
4.2.2.0	Noradrenalin	45
4.2.2.1	Mögliche Mechanismen einer Noradrenalin-Erhöhung	45
4.2.2.2	Verteilung und Bedeutung des Noradrenalin-Systems	46
4.2.3.0	Serotonin	48
4.2.3.1	Mögliche Mechanismen einer Serotonin-Erhöhung	48
4.2.3.2	Verteilung von Serotonin und klinische Symptomatologie	50

4.2.4	Transmitter und zyklische Nukleotide	52
4.2.5	Wechselwirkungen zwischen den Transmitter-Systemen	53
4.3.0	Diskussion der Veränderungen bei akutem Nierenversagen	55
4.3.1	Einleitung	55
4.3.2	Serotonin	56
4.3.3.	Histamin	57
4.3.3.1	Mögliche Ursachen der Konzentrationserhöhung von Histamin	57
4.3.3.2	Klinische Bedeutung einer Histamin-Vermehrung	58
4.4.0	Wertung der Befunde	60
4.5	Zusammenfassung	61
	LITERATURVERZEICHNIS	I-XV

1. Einleitung

Bei Einschränkung der Nierenfunktion treten neurologische Störungen auf, wobei diese umso ausgeprägter sind, je rascher die Entwicklung der Niereninsuffizienz vonstatten geht. Während somit beim chronischen Nierenversagen das Zentralnervensystem trotz eines höheren Azotämiegrades weit weniger in Mitleidenschaft gezogen sein kann, ist eine ausgeprägte Enzephalopathie dagegen beim akuten Nierenversagen nicht ungewöhnlich (1,2,3).

Das klinische Erscheinungsbild dieser neurologischen Störungen ist sehr vielfältig und kann sich in psychischen, motorischen und/oder sensiblen Alterationen äußern. Als psychische Veränderungen sind Erscheinungen wie leichte Erregbarkeit, Stimmungsveränderungen, beschleunigte Ermüdbarkeit, Gedächtnisstörungen, oder schließlich Verwirrtheitszustände bekannt. Ferner kann es zum Auftreten von multifokalen Myokloni, faszikulärem Zucken, Asterixis, Dysarthrien, Krämpfen und Veränderungen im Sinne einer peripheren Polyneuropathie kommen. Als elektrophysiologisches Korrelat sind schon bei leichteren Formen der Nierenfunktionseinschränkung EEG-Veränderungen nachweisbar, womit eine gewisse Objektivierbarkeit dieser zerebralen Funktionsstörungen möglich ist.

Als Ursache der neurologischen Symptomatik wurden verschiedenste Veränderungen, die das akute Nierenversagen oder die chronische Niereninsuffizienz begleiten, angeschuldigt. Es wurde versucht, die zentralnervösen Störungen mit bekannten Laborparametern wie Serumharnstoff-N, Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Phosphat, Säure-Basen-Haushalt oder Osmolalität in Beziehung zu setzen. Die neurologischen Veränderungen waren jedoch mit keinem dieser Laborparameter, eingeschlossen den Kalium-Kalzium-Quotienten, ausreichend zu korrelieren (1). Auch die zerebrale Sauerstoffausnützung, die hier ähnlich wie bei anderen metabolischen Enzephalopathien

reduziert ist, war nicht mit dem Ausmaß des neurologischen Zustandsbildes kausal in Verbindung zu bringen (1). Da darüber hinaus bis jetzt weder ein allgemein anerkanntes sogenanntes "Urämietoxin" isoliert werden konnte, noch in den hohen Harnstoff-N-Konzentrationen eine Ursache zu finden war, wurde die Ansicht geäußert (1), es müsse sich um eine diffuse Störung des Zentralnervensystems handeln, wie sie auch bei anderen metabolischen Enzephalopathien angenommen wird. Die erwähnten zentralnervösen Symptome sind nämlich nicht spezifisch für urämische Zustände, sondern kommen in ähnlicher Art auch bei Wasserintoxikation, Hypoxämie, Hyperosmolarität und Leberdekompensation vor. Charakteristisch für all diese metabolischen Enzephalopathien ist, daß - obwohl die eine oder andere neurologische Störung im Einzelfall das klinische Bild beherrschen mag - die Symptomatik von Tag zu Tag, sogar von Stunde zu Stunde, schwankt.

Da Neurotransmitter für die neuronale Interaktion im Zentralnervensystem ein wesentliches Bindeglied sind und eine zentrale Stelle in der komplexen Funktionsweise des Gehirns einnehmen, könnte angenommen werden, daß die erwähnten neurologischen Störungen ihren Niederschlag in Veränderungen des zerebralen Neurotransmittergehaltes finden. Diese Neurotransmitterveränderungen könnten die primäre Ursache der neurologischen Störungen sein oder eine Begleiterscheinung bei der Ausprägung der neurologischen Störungen darstellen. In der vorliegenden Studie sollte der Gehalt verschiedener wichtiger Neurotransmitter wie Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Histamin im Gehirn urämischer Tiere untersucht und mit entsprechenden Kontrollkollektiven verglichen werden. Als Tiermodell wurde entsprechend den unterschiedlichen Formen der Niereninsuffizienz jeweils ein Kollektiv mit akutem Nierenversagen und ein Kollektiv mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Um diätbedingte Veränderungen auszuschließen, wurde bei allen Untersuchungen das Verfahren der Paarfütterung angewandt.

2.0 Methodik

2.1 Tiere und Tiermodelle

2.1.1 Allgemeine Tierhaltung

Die Ratten erhielten eine Altromin-Standard Diät und Wasser ad libitum. Sie wurden unter standartisierten Bedingungen gehalten:
Raumtemperatur: 22 ± 2 C
Luftfeuchtigkeit: 60%
Tag-Nacht-Rhythmus: Dunkelheit von 20 Uhr bis 8 Uhr

2.1.2 Tiermodelle

2.1.2.1 Erzeugung des akuten Nierenversagens

Das akute Nierenversagen wurde bei einem Inzuchtstamm weiblicher Sprague-Dawley-Ratten (Ausgangsgewicht 170-180 g) durch Binephrektomie erzeugt.
In Äthernarkose wurde nach einem 1,5 cm langen Hautschnitt über der Lendenwirbelsäule die seitliche Bauchmuskulatur durch stumpfe Präparation dargestellt und in Paravertebrallinie durchtrennt. Nach Eröffnung des Retroperitonealraumes wurde die Niere freigelegt und dekapsuliert; anschließend wurde nach der Unterbindung der Gefäße und des Ureters die Niere abgetrennt und die Bauchmuskulatur wieder vernäht. Ähnlich wurde die kontralaterale Niere entfernt.
Die Tiere der Kontrollgruppe wurden gleichzeitig scheinoperiert, um einen vergleichbaren Operationsstress zu erzielen: Es wurde der gleiche Eingriff mit Hautschnitt, Durchtrennung der Bauchmuskulatur und Dekapsulierung der Nieren durchgeführt. Die beiden funktionstüchtigen Organe wurden jedoch belassen.

2.1.2.2 Erzeugung der chronischen Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz wurde bei einem Inzuchtstamm weiblicher Wistar-Ratten erzeugt.
Hierzu wurden die Tiere 5/6 nephrektomiert. Dabei wurde in einem ersten Eingriff die linke Niere in vorbeschriebener Weise (2.1.2.1) entfernt. Die andere Niere wurde durch Polresektion sowie durch einen tangentialen Schnitt an der Lateralseite um 2/3 verkleinert. 14 Tage nach diesem ersten Eingriff wurde das regenerierte Nierenparenchym im Bereich des verbliebenen Nierenstumpfes mit dem Elektro-Kauter vorsichtig abgetragen. Dabei wurde versucht, verschiedene Schweregrade einer chronischen Niereninsuffizienz zu erzeugen: Ein erstes Teilkollektiv wurde schwächer nachreseziert, ein zweites stärker. Dementsprechend bildeten sich, gemessen am Harnstoff-N, zwei Gruppen mit unterschiedlich starker Niereninsuffizienz heraus.
Um die stationäre Phase einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung zu erreichen, fanden die Transmitterbestimmungen erst 4-6 Wochen später statt (4).
Auch hier wurden Kontrolltiere entsprechend scheinoperiert.

Um die Auswirkungen der durch die Niereninsuffizienz bedingten Mangelernährung von den direkten Folgen der Niereninsuffizienz auf die Neurotransmitter zu trennen, wurden chronisch niereninsuffiziente und Kontrolltiere paargefüttert. Damit konnten die gesunden Tiere durch vermehrte Nahrungsaufnahme nicht auch vermehrt Transmittervorläufer aufnehmen. Praktisch wurde so vorgegangen, daß die scheinoperierten Tiere jeweils jene Menge an Nahrung bekamen, welche die chronisch niereninsuffizienten Tiere am Vortag spontan gefressen hatten.

2.2 Tötung der Tiere und Aufbereitung der Gehirne

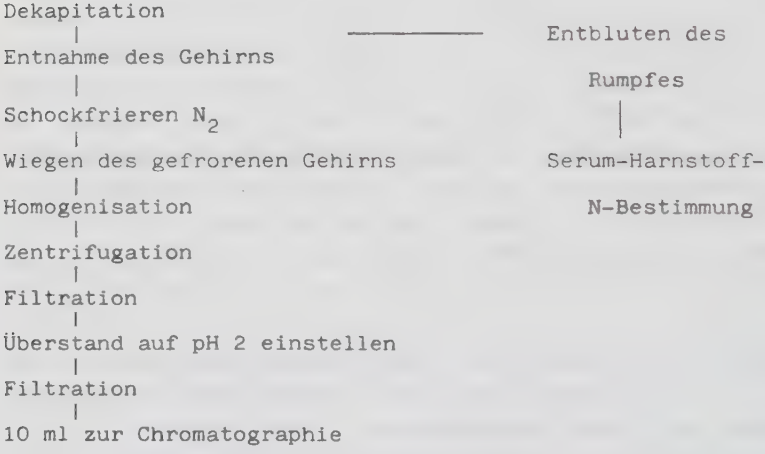
Der weitere Ablauf bis hin zur Neurotransmitterbestimmung war sowohl für die akut urämischen als auch die chronisch niereninsuffizienten Tiere gleich (siehe Schema 1).
Vor dem Töten hatten alle Tiere eine 16-stündige Nahrungskarenz. Die Tiere wurden immer zur gleichen Tageszeit getötet (12 Uhr mittags), um tagesrhythmisch bedingte Schwankungen der Konzentration an Neurotransmittern auszuschließen.

Nach Dekapitation (ohne Prämedikation) wurde das Gehirn durch Eröffnen der Kalotte freigelegt und herausgenommen. Unmittelbar anschließend an das Abtragen von Hirnhäuten und oberflächlichen Blutgefäßen wurden die Gehirne in flüssigem Stickstoff eingefroren und dadurch der Metabolismus der Neurotransmitter gestoppt. Die Zeit vom Töten bis zum Einfrieren des Gehirns war auf 30 Sekunden normiert, um eventuelle postmortale Veränderungen im Gehirn konstant zu halten.

Das noch tiefgefrorene Gehirn wurde gewogen und anschließend sofort in 10 ml eiskalter 0,4 n $HClO_4$ zerkleinert, um die Denaturierung des Eiweißes einzuleiten.
Jeweils exakt eine halbe Stunde nach Töten eines Tieres wurde das Gehirn homogenisiert. Dies geschah bei 4 °C, wobei nach jeder Homogenisation mit 3 ml 0,4 n 4°C kalter $HClO_4$ nachgespült wurde.
Anschließend wurden die Proben in einer vorgekühlten Zentrifuge 25 Minuten lang bei 1500 g und 4°C zentrifugiert. Nach Filtration wurde der Überstand mit eisgekühlter 5 n K_2CO_3 genau auf pH 2 eingestellt.
Danach wurde mit 0,01n $HClO_4$ entsprechend dem Gehirngewicht so aufgefüllt, daß ein Verhältnis von Gehirngewicht (g) zu Volumen (ml) von 1:10 entstand.

Anschließend wurde erneut filtriert und 10 ml vom Überstand - entsprechend 1 g Gehirn - auf die Chromatographie-Säulen aufgetragen.
Die gesamte Zeit vom Töten eines Tieres bis zum Aufbringen der Probe war auf 3 Stunden festgesetzt.

Schema 1: Aufbereiten der Gehirne



2.3.0 Chromatographisches Vorgehen zur Isolation der Neurotransmitter

Die Trennung der Neurotransmitter erfolgte säulenchromatographisch nach ATACK und MAGNUSSON (5) unter Verwendung von DOWEX 50W-X4.

2.3.1 Vorbereitung der Säulen

Um eine optimale Adsorption der Amine zu ermöglichen, war vor jeder chromatographischen Trennung ein Regenerieren der Säulen erforderlich. Es geschah folgendermaßen:

Durchspülen mit 20 ml 2 n NaOH, die mit 0,1% EDTA versetzt war,
Waschen mit Aqua bidestillata bis zum Erreichen von pH 7,
Durchspülen mit 20 ml 2 n HCl,
Waschen mit Aqua bidestillata bis zum Erreichen von pH 7.

2.3.2 Auftragen der Proben und nachfolgende Eluation

Vor Aufgeben der Proben wurden die Säulen zuerst mit 20 ml 0,1 m Na-Phosphatpuffer pH 6,5 + 0,1% EDTA und anschließend mit 5 ml Aqua bidestillata durchgespült.
Danach wurde die Probe (10 ml) aufgetragen und anschließend wurde nach folgendem Schema eluiert:

Schema 2: Eluationsvorgang

17 ml Methanol 60%
10 ml H_2O
10 ml 0,1 m Citrat-Phosphat-Puffer pH 2,5

10 ml H_2O
5 ml 0,1 m Na-Citrat-Puffer pH 4,5
9 ml 0,1 m Na-Phosphat-Puffer pH 6,5 + 0,1% EDTA
15 ml H_2O

Pause möglich

10 ml H_2O
3 ml 1 n HCl
7 ml 1n HCl (enthält Noradrenalin-Fraktion)
1 ml 1n HCl/50% Äthanol
4,5 ml 1n HCl/50% Äthanol (enthält Dopamin-Fraktion)
7 ml 1n HCl/50% Äthanol (enthält Serotonin-Fraktion)
7 ml 1 n HCl
4 ml 2 n HCl
6 ml 2 n HCl (enthält Histamin-Fraktion)

2.3.3 Kontrolle der chromatographischen Trennung

In Vorversuchen zur Methodik der Transmitterbestimmung ließ sich mittels radioaktiv markierter Transmitter die hohe Selektivität der säulenchromatographischen Trennung bestätigen.

2.4.0 Quantitative Bestimmung der Neurotransmitter

2.4.1 Meßprinzip

Im Folgenden wurden die im vorhergehenden Schritt isolierten Transmitter in fluoreszierende Verbindungen umgewandelt,

und anschließend wurde deren Konzentration fluorimetrisch bestimmt.
Die Substanzen reagierten dabei auf Anregung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge mit dem Aussenden von Licht einer anderen, größeren Wellenlänge, dessen Intensität, die proportional der Konzentration des betreffenden Transmitters ist, gemessen wurde.

Um die gemessenen Konzentrationen in absolute Werte umrechnen zu können, wurden neben den Proben jeweils noch vier "Standards" und verschiedene Reagentien-Leerwerte angesetzt:

a) Bei den "Standards" wurde statt des Eluats die gleiche Menge derjenigen Flüssigkeit benutzt, die auch zum Eluieren des betreffenden Amins verwendet wurde, und dieser eine definierte Menge reinen Amins zugesetzt. Die Konzentration wurde in der Größenordnung der zu messenden Proben gewählt. Dies war in Vorversuchen ermittelt worden.
b) Bei den Reagentien-Leerwerten wurde die Eigenfluoreszenz der verwendeten Reagentien (ohne Vorhandensein eines Amins) bestimmt und so der Leerwert für die gerade erwähnten "Standards" angegeben.
c) Analog wurde (für die Säulenstandards) in einem Säulen-Reagentienleerwert die Eigenfluoreszenz der Reagentien der chromatographischen Trennung zusammen mit der Eigenfluoreszenz der Reagentien der fluorimetrischen Aufbereitung gemessen.
d) Bei allen Durchgängen wurden auch zwei "interne Standards" zum Zweck der Qualitätskontrolle mitgeführt. Nach Zugabe einer definierten Menge eines Amins zu einer der Proben mußte die Fluoreszenz entsprechend der Menge des Amins verstärkt sein.

Die Intensität der Fluoreszenz wurde mit einem Fluorimeter vom Typ Zeiss PMQ II, ausgerüstet mit 2 M4QIII-Einheiten und einem ZFM4-Probenbehälter, gemessen.

2.4.2 Verfahren zur fluorimetrischen Messung von Serotonin (nach ATACK und MAGNUSSON (5))

Zu 1000 µl des Eluats wurden 100 µl eines Gemisches gegeben, das aus gleichen Mengen einer 6% Cystein-Lösung und einer 0,2% $K_3 [Fe (CN)_6]$ -Lösung bestand und 10 Minuten vor Verwendung bereits angesetzt sein mußte. Danach wurden 50 µl einer 0,3% OPT-Lösung in Methanol und anschließend 1200 µl 12 n HCl hinzugefügt. Nun wurden die Proben erneut gründlich durchmischt, 20 Minuten in einem Wasserbad von 75°C inkubiert und anschließend während einer dreiminütigen Abkühlung erneut durchmischt. Die fluorimetrische Messung wurde dann bei einer Exzitation mit 365 nm und Spaltweite 1 mm und einer Emission bei 490 nm mit einem Spalt von ebenfalls 1 mm vorgenommen (siehe Schema 3).

2.4.3 Verfahren zur fluorimetrischen Messung von Histamin (nach SHORE et al. (6))

Zu 1600 µl des Eluats wurden 800 µl 4,6 n NaOH gegeben. Genau 3,5 Minuten nach Zugabe von 100 µl 0,3% OPT in Äthanol wurde die Reaktion mit 200 µl 3 m H_3PO_4 gestoppt. Bei der fluorimetrischen Messung erfolgte die Anregung mit 345 nm bei 1 mm Spalt und die Emission wurde bei 438 nm und ebenfalls 1 mm Spaltbreite gemessen (siehe Schema 4).

2.4.4 Verfahren zur fluorimetrischen Messung von Dopamin (nach ATACK und MAGNUSSON (5))

Zuerst waren 50 µl 4% EDTA-Lösung vorzulegen. Dazu wurden 1000 µl des Eluats und anschließend 50 µl 0,25% $K_3[Fe(CN)_6]$ Lösung gegeben. Genau 6 Minuten später wurden 400 µl einer Lösung von 3,2 NaOH in 0,11 m $Na_2S_2O_5$ hinzugefügt und nach nochmals genau 6 Minuten 200 µl 100% Essigsäure. Nach einer sechsminütigen UV-Bestrahlung wurden die Proben gemessen, wobei die Anregung mit einer Wellenlänge von 322 nm bei einer Spaltbreite von 1 mm erfolgte. Die Emission wurde bei 386 nm mit einem ebenfalls 1 mm breiten Spalt gemessen (siehe Schema 5).

2.4.5 Verfahren zur fluorimetrischen Messung von Noradrenalin (nach HÄGGENDAL (7))

Zuerst war das Eluat mit 5 n K_2CO_3 auf pH 6,5 einzustellen. Anschließend mußte eine BAL-Sulfit-Lösung hergestellt werden, die vor jedem Versuch neu anzusetzen war: zu 8 ml 5% Na_2SO_3 wurden 20 µl BAL und anschließend 16 ml 10 n NaOH gegeben. Nun wurden sowohl bei den zu bestimmenden Proben als auch bei den "Standards" und den Leerwerten 200 µl Na-Phosphat-Puffer pH 6,5 vorgelegt. Dazu wurden 1400 µl Eluat, dann 100 µl 0,0006% $CuCl_2$ und danach 100 µl 0,025% $K_3[Fe(CN)_6]$ gegeben. Genau drei Minuten später kamen 600 µl BAL-Sulfit-Lösung hinzu. Bei der Messung wurde mit einer Wellenlänge von 395 nm bei einer Spaltbreite von 1 mm angeregt, und die Emission erfolgte bei 510 nm und einer Spaltbreite von 2 mm (siehe Schema 6).

Schema 3: Serotonin-Messung

	Probe	Reagentien-Leerw.	"Standard"	"Interner Standard"
1 n HCl/50% Äthanol µl	-	1000	1000	-
Eluat µl	1000	-	-	1000
6% Cystein - 0,2% Fe µl	100	100	100	100
Serotonin ng	-	-	200	100
H_2O µl	100	100	-	-
0,3% OPT in Methanol µl	50	50	50	50
12 n HCl µl	1200	1200	1200	1200
	20 Minuten Wasserbad bei 75° C			
	3 Minuten abkühlen und durchmischen			
	Fluorimetrische Messung (365/490) nm			

Schema 4: Histamin-Messung

		Probe	Reagentien-Leerw.	"Standard"	"Interner Standard"
Eluat	µl	1600	-	-	1600
2 n HCl	µl	-	1600	1600	-
Histamin	ng	-	-	100	50
H_2O	µl	100	100	-	-
4,6 n NaOH	µl	800	800	800	800
0,3% OPT in Äthanol	µl	100	100	100	100
		Pause von genau 3,5 Minuten			
3 m H_3 PO_4	µl	200	200	200	200
		Fluorimetrische Messung		(345/438)	nm

Schema 5: Dopamin-Messung

		Probe	Reagentien-Leerwert	"Standard"	"Interner Standard
4% EDTA	µl	50	50	50	50
Eluat	µl	1000	-	-	1000
1 n HCl | 50% Äthanol	µl	-	1000	1000	-
Dopamin	ng	-	-	400	200
H_2O	µl	40	40	-	-
0,25% $K_3[Fe(CN)_6]$	µl	50	50	50	50
		Pause von 6 Minuten			
3,2 n NaOH in 0,11 m $Na_2S_2O_5$	µl	400	400	400	400
		Pause von 6 Minuten			
100% Essigsäure	µl	200	200	200	200
		6 Minuten UV - Bestrahlung			
		Fluorimetrische Bestimmung (322/386) nm			

Schema 6: Noradrenalin-Messung

		Probe	Reagentien-Leerwert	"Standard"	"Interner Standard"
Neutralisation mit K_2CO_3 bis zum Erreichen von pH 6,5			-	-	
Na-Phosphatpuffer pH 6,5	µl	200	200	200	200
Eluat	µl	1400	-	-	1400
Aqua bidestillata	µl	-	1400	1400	-
Noradrenalin	ng	-	-	400	200
H_2O	µl	40	40	-	-
0,0006% $CuCl_2$	µl	100	100	100	100
0,025% $K_3[Fe(CN)_6]$	µl	100	100	100	100
		Pause von 3 Minuten			
BAL-Sulfit-Lösung	µl	600	600	600	600
		Fluorimetrische Bestimmung (395/510) nm			

2.4.6 Berechnung der Transmitterkonzentrationen

Die Umrechnung der gemessenen Werte in absolute Transmitterkonzentrationen war möglich durch Berücksichtigung der Recovery, die angibt, wieviel Prozent von dem auf die Säulen aufgetragenen Amin bei der fluorimetrischen Bestimmung gemessen werden. Damit werden während der säulenchromatographischen Eluation entstandene Verluste anteilsmäßig erfaßt. Die Recovery ergab sich durch den Vergleich der Meßwerte von Aminen bekannter Konzentration, die der säulenchromatographischen Eluation unterworfen worden waren ("Säulenstandards"), mit solchen, die nur fluorimetrisch gemessen wurden ("Standards"), jeweils nach Abzug von Säulenreagentien- bzw. nur Reagentien-Leerwert.
Für Serotonin betrug die Recovery 62,5 $\pm$ 0,7%, für Dopamin 99,9 $\pm$ 1,7%, für Noradrenalin 63,8 $\pm$ 1,9% und für Histamin 90,8 $\pm$ 4,3% (Mittelwert $\pm$ SEM).
Die gefundenen Konzentrationen wurden in ng/g Naßgewicht-Gehirn angegeben. Das Naßgewicht des Gehirns konnte deswegen als Referenzgröße benutzt werden, weil - nach Voruntersuchungen - bei den verschiedenen Kollektiven keine signifikanten Veränderungen der Gesamtwassermenge im Gehirn auftraten und damit eine Beeinflussung der gemessenen Transmitterkonzentrationen unterblieb.

2.5 Bestimmung der Nierenfunktionseinschränkung anhand des Harnstoff-N

Sofort nach der Dekapitation wurde - parallel zur Präparation des Gehirns - das Blut der Tiere gewonnen und der Harnstoff im Serum bestimmt (Diazetylmonoxim-Methode).

3.0 Ergebnisse

3.1 Neurotransmitter bei Ratten mit akutem Nierenversagen

Nach beidseitiger Nephrektomie fanden sich 50 Stunden später Serum-Harnstoff-N-Werte zwischen 258 und 313 mg%. Die durchschnittliche Harnstoff-N-Konzentration der akut urämischen Tiere (n=16) betrug 278,4 ± 4,8 mg%, die der Kontrollgruppe (n=16) 16,5 ± 0,6 mg% (Abb.1). Alle Ergebnisse sind Mittelwerte mit mittlerem Fehler.

Die Abbildungen 2a-d zeigen die Konzentrationen von Dopamin, Noradrenalin, Serotonin und Histamin im Gehirn der akut urämischen Ratten und der Kontrollen.

Die untersuchten Neurotransmitter zeigten ein unterschiedliches Verhalten. Während die Katecholamine Dopamin und Noradrenalin bei den akut urämischen Tieren keine signifikanten Abweichungen aufwiesen (Dopamin 855 ± 17,1 ng/g bzw. Noradrenalin 464,3 ± 7,3 ng/g bei akut urämischen Ratten und 867,9 ± 19,5 ng/g bzw. 480,1 ± 15,7 ng/g bei den Kontrollen), waren Serotonin und Histamin bei den akut urämischen Tieren erhöht:

694,8 ± 21,7 ng/g Serotonin bei dem Urämiekollektiv gegenüber 592,7 ± 11,4 ng/g bei den Kontrollen ($p < 0,001$) und 123,4 ± 12,7 ng/g Histamin gegenüber 88,3 ± 7,4 ng/g in der Kontrollgruppe ($p=0,02$).

Tabelle 1: Neurotransmitter bei akut urämischen Ratten

Neuro-Transmitter	Kollektiv	Ratten mit normaler Nierenfunktion	Akut urämische Ratten
Dopamin	(ng/g)	867,9 ± 19,5	855,0 ± 17,1
Noradrenalin	(ng/g)	480,1 ± 15,7	464,3 ± 7,3
Serotonin	(ng/g)	592,7 ± 11,4	694,8 ± 21,7
Histamin	(ng/g)	88,3 ± 7,4	123,4 ± 12,7

3.2 Neurotransmitter bei chronisch niereninsuffizienten Ratten

Durch die 5/6 Nephrektomie und Nachresektion entstanden nach 4-6 Wochen zum Zeitpunkt der Transmitterbestimmungen Serum-Harnstoff-N-Werte, die zwischen 44 und 120 mg% lagen (Abb.3).

Im Vergleich zu den scheinoperierten Tieren (Kontrollgruppe) mit einer durchschnittlichen Harnstoff-N-Konzentration von 22,4 ± 0,8 mg% (n=22) ergab sich bei den chronisch niereninsuffizienten Ratten ein erstes Kollektiv (K1) mit niedrigerem Harnstoff-N (57,1 ± 1,5 mg%, n=16) und ein zweites Kollektiv (K2) mit höherem Harnstoff-N (101,5 ± 5,0 mg%, n=10).

Die Abbildungen 4a-d zeigen die Konzentrationen der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin, Serotonin und Histamin im Gehirn in Abhängigkeit von der Serum-Harnstoff-N-Konzentration. Im Gegensatz zu den akut urämischen Ratten fand sich keine signifikante Veränderung der Histaminkonzentration. Bei den anderen untersuchten Transmittern zeigte sich jedoch unter den Bedingungen der chronischen Niereninsuffizienz ein deutlicher Anstieg der Transmitterkonzentrationen. Weiterhin konnte festgestellt werden, daß der Anstieg der Neurotransmitter vom Ausmaß der Niereninsuffizienz abhing: Es fanden sich - bei Bildung linearer Regressionen - signifikante, positive Korrelationen zwischen den Neurotransmittern und dem Harnstoff-N:

Dopamin: $r=0,68$; $p<0,001$
Noradrenalin: $r=0,66$; $p<0,001$
Serotonin: $r=0,54$; $p<0,001$

Betrachtet man die Neurotransmitterveränderungen detaillierter in ihrer Abhängigkeit vom Grad der Azotämie, so ergibt sich folgendes Bild:

Dopamin war bei den gering ausgeprägt niereninsuffizienten Tieren (K 1:879,3 $\pm$ 17,6 ng/g) im Vergleich zu den Normaltieren (844,9 $\pm$ 14,9 ng/g) zwar erhöht, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu besteht zwischen dem Kollektiv der Tiere mit leichter Azotämie (K1) und dem Kollektiv der Tiere mit hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung (K 2:1018,0 $\pm$ 26,3 ng/g) ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Somit besteht bei Dopamin die Tendenz zu einem deutlich ausgeprägten Anstieg der Transmitter-Konzentrationen erst bei stärkerer Azotämie, obwohl auch bei geringerer Niereninsuffizienz schon eine Zunahme der Transmitter-Konzentrationen zu verzeichnen ist.

Eine ganz ähnliche Verteilung findet sich bei Noradrenalin mit 515,1 ± 12,3 ng/g für die Normaltiere, einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung auf 536,3 ± 10,8 ng/g für die leichter niereninsuffizienten Tiere (K1) und einem - wie bei Dopamin - statistisch hochsignifikanten Anstieg ($p < 0,001$) auf 650,3 ± 22,7 ng/g für die stark niereninsuffizienten Tiere (K2).

Eine deutlich andere Anstiegscharakteristik mit Werten, die bei niedrigeren Harnstoff-N-Konzentrationen stärker zunehmen als bei höheren, zeigt sich beim Serotonin. Die Serotoninkonzentration der Tiere mit leichter Azotämie (K 1:700,1 ± 14,9 ng/g) ist gegenüber den Normaltieren (646,8 ± 8,7 ng/g) signifikant erhöht ($p=0,02$), während der Anstieg von dem Kollektiv der Tiere mit leichterer Azotämie (K1) zu dem Kollektiv mit höhergradiger Nierenfunktionseinschränkung (K 2:728,5 ± 20,4 ng/g) geringer und nicht mehr signifikant ist.

Bei Histamin sind die Konzentrationen bei den verschiedenen Gruppen annähernd gleich; Normaltiere 67,2 ± 3,2 ng/g, leichter niereninsuffiziente Tiere (K1) 64,6 ± 3,1 ng/g, stark niereninsuffiziente Tiere (K2) 67,4 ± 7,1 ng/g.

Tabelle 2: Neurotransmitter bei chronisch niereninsuffizienten Ratten

Neurotransmitter	Kollektiv	Ratten mit normaler Nierenfunktion	leichter niereninsuffiziente Ratten (K1)	stärker niereninsuffiziente Ratten (K2)
Dopamin	ng/g	844,9 ± 14,9	879,3 ± 17,6	1018,0 ± 26,3
Noradrenalin	ng/g	515,1 ± 12,3	536,3 ± 10,8	650,3 ± 22,7
Serotonin	ng/g	646,8 ± 8,7	700,1 ± 14,9	728,5 ± 20,4
Histamin	ng/g	67,2 ± 3,2	64,6 ± 3,1	67,4 ± 7,1

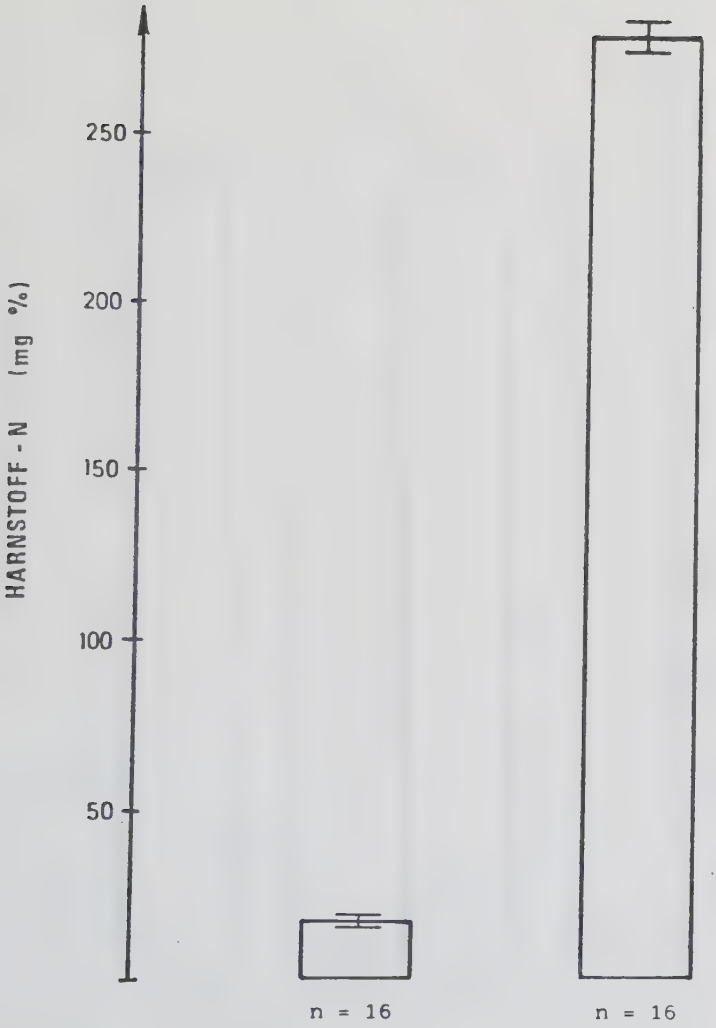


Abb. 1

Verteilung des Serum-Harnstoff-N bei Ratten ohne Einschränkung der Nierenfunktion und bei Ratten mit akuter Urämie.

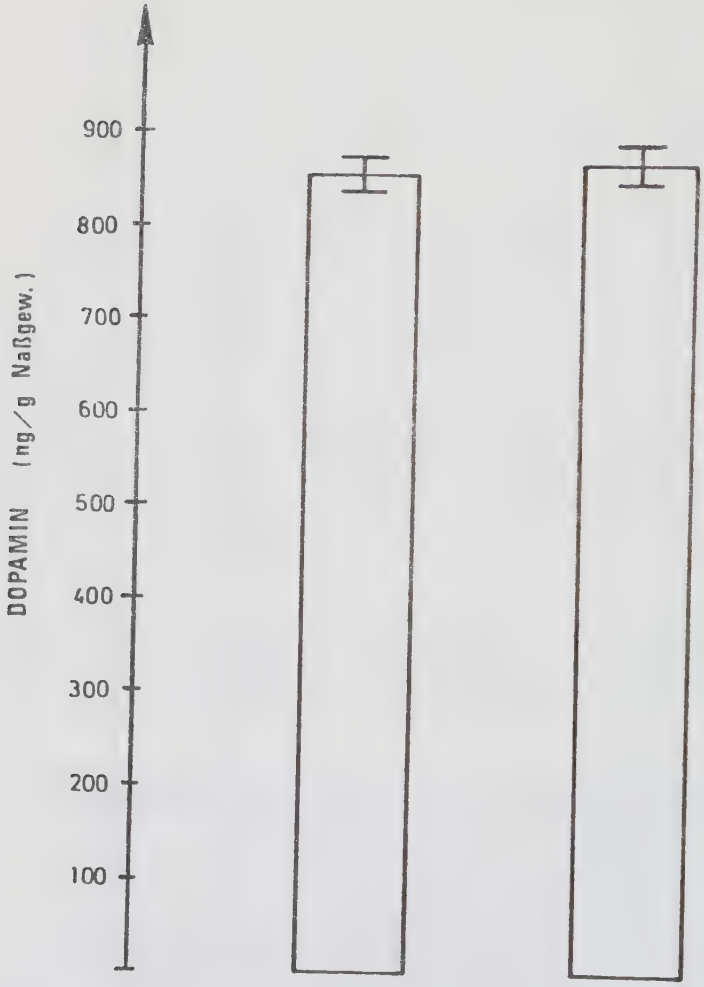


Abb. 2a

Dopamin-Konzentration im Gehirn akut urämischer Ratten im Vergleich zu Normaltieren.

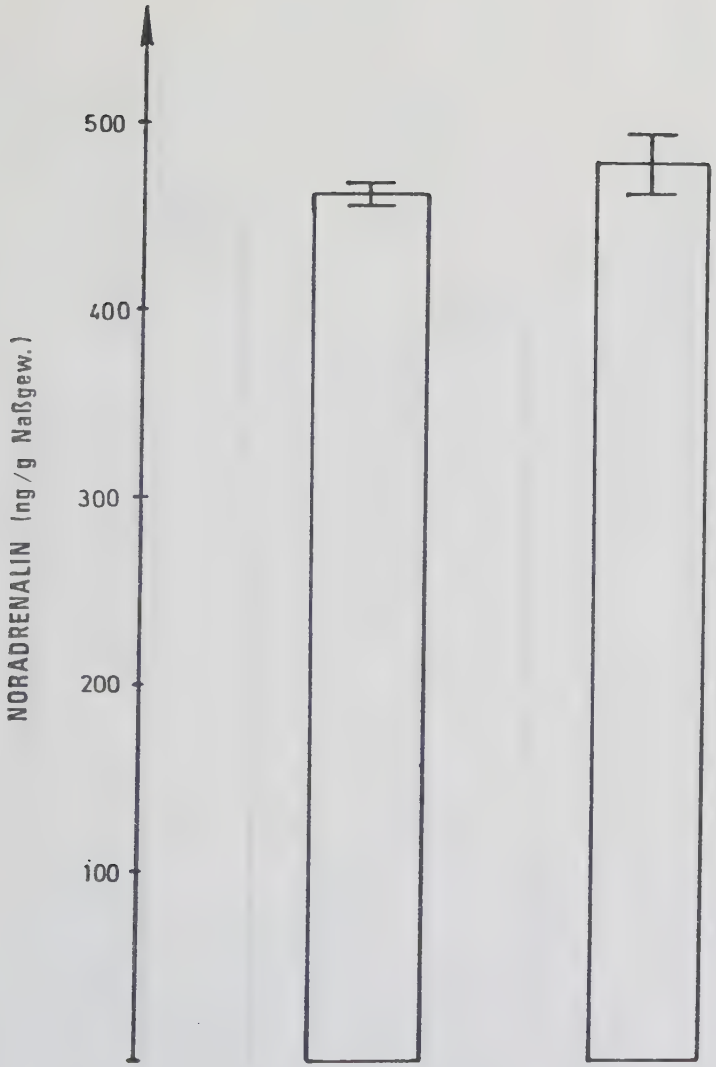


Abb. 2b

Noradrenalin-Konzentration im Gehirn akut urämischer Ratten im Vergleich zu Normaltieren.

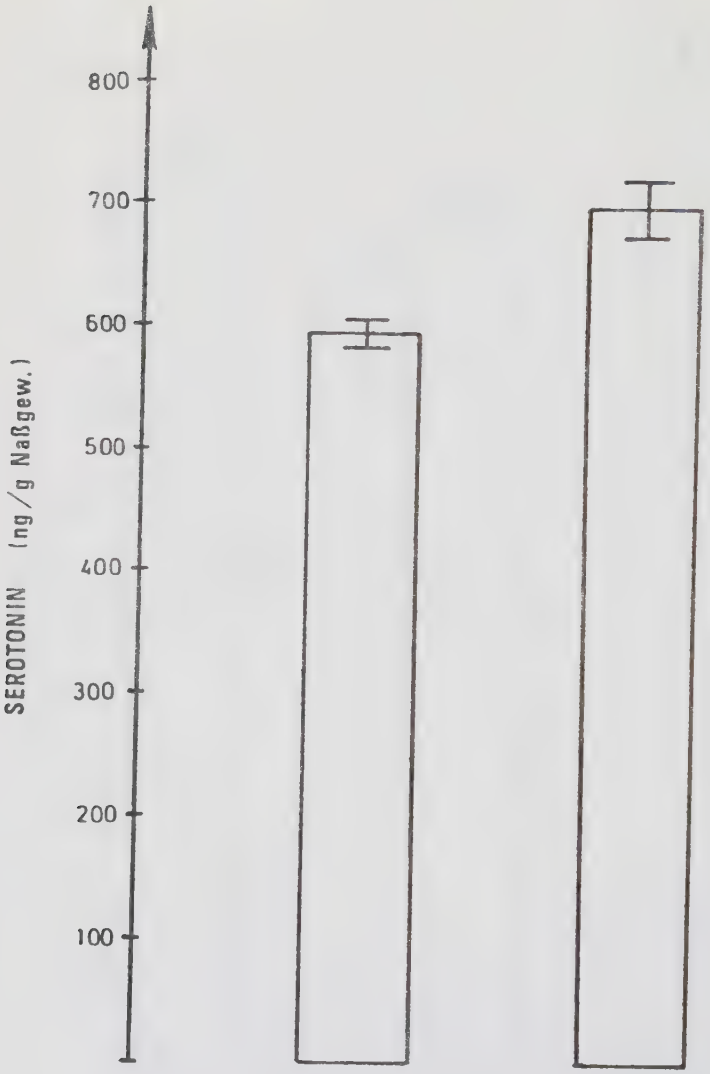


Abb. 2c

Serotonin-Konzentration im Gehirn akut urämischer Ratten im Vergleich zu Normaltieren.

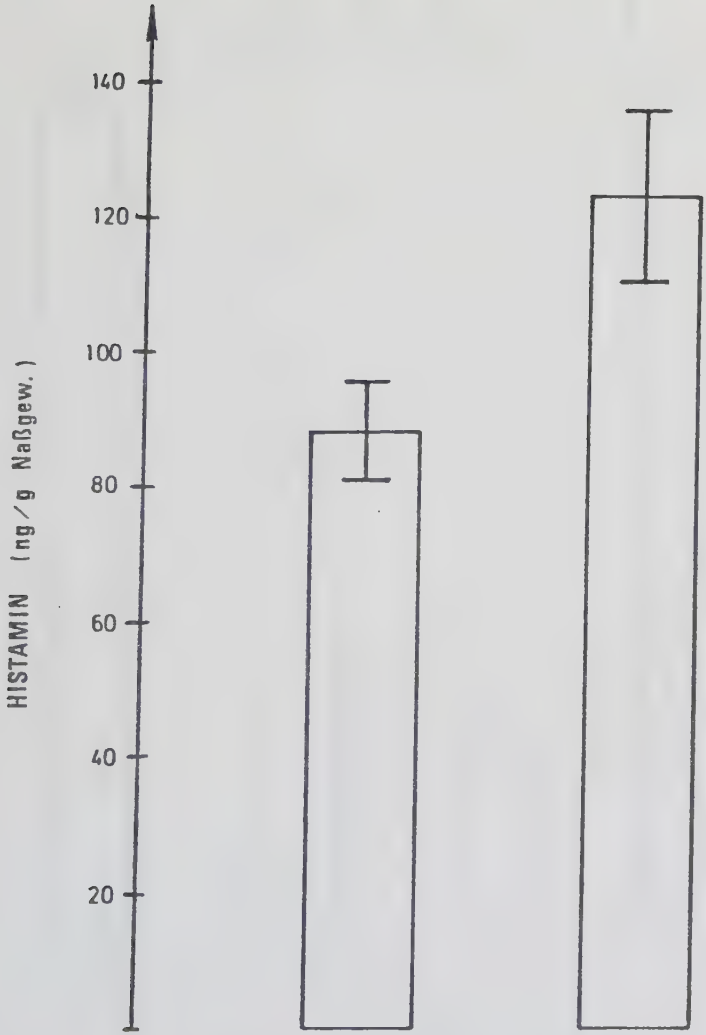


Abb. 2d

Histamin-Konzentration im Gehirn akut urämischer Ratten im Vergleich zu Normaltieren.

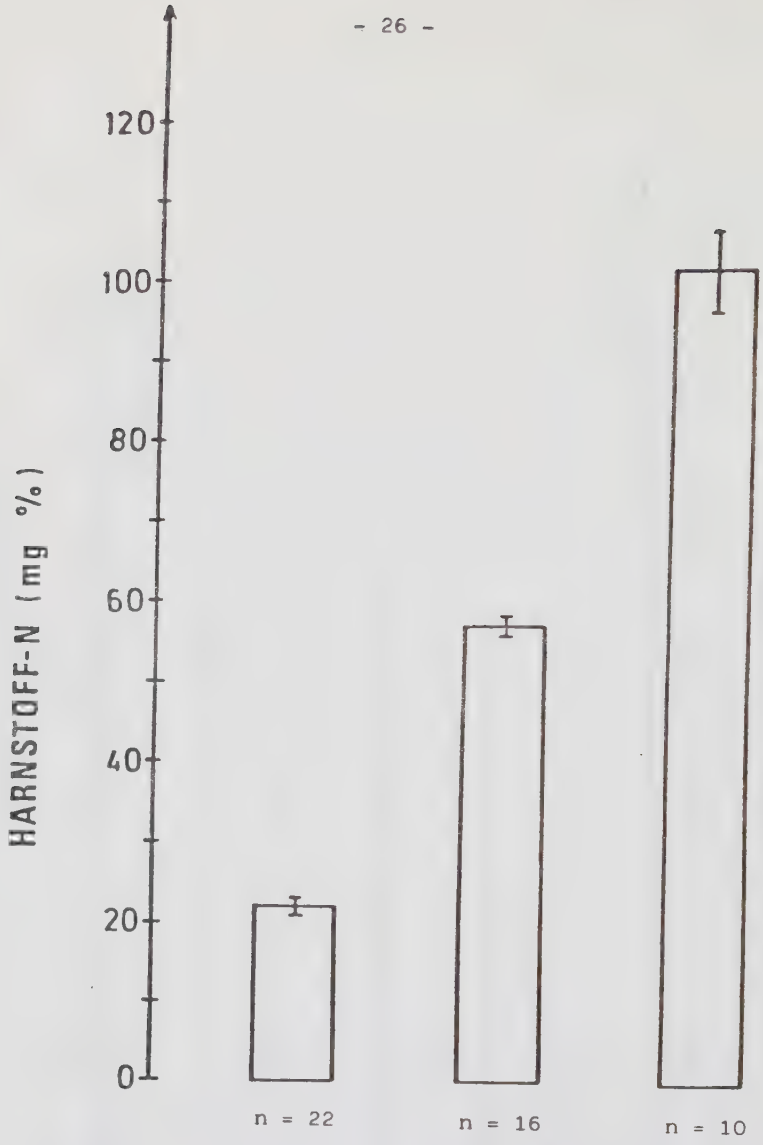


Abb. 3

Verteilung des Serum-Harnstoff-N bei Ratten ohne Einschränkung der Nierenfunktion und bei chronisch niereninsuffizienten Ratten

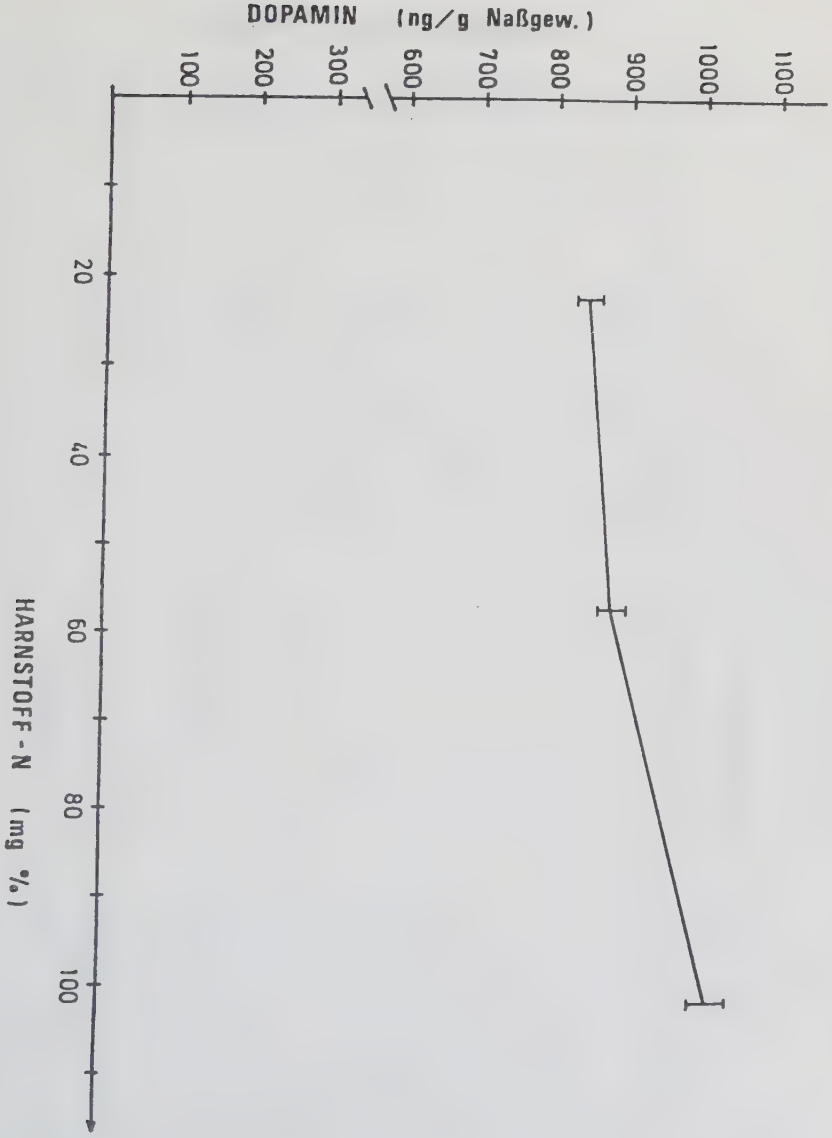


Abb. 4a

Dopamin-Konzentration im Gehirn normaler und chronisch niereninsuffizienter Ratten in Abhängigkeit vom Serum-Harnstoff-N.

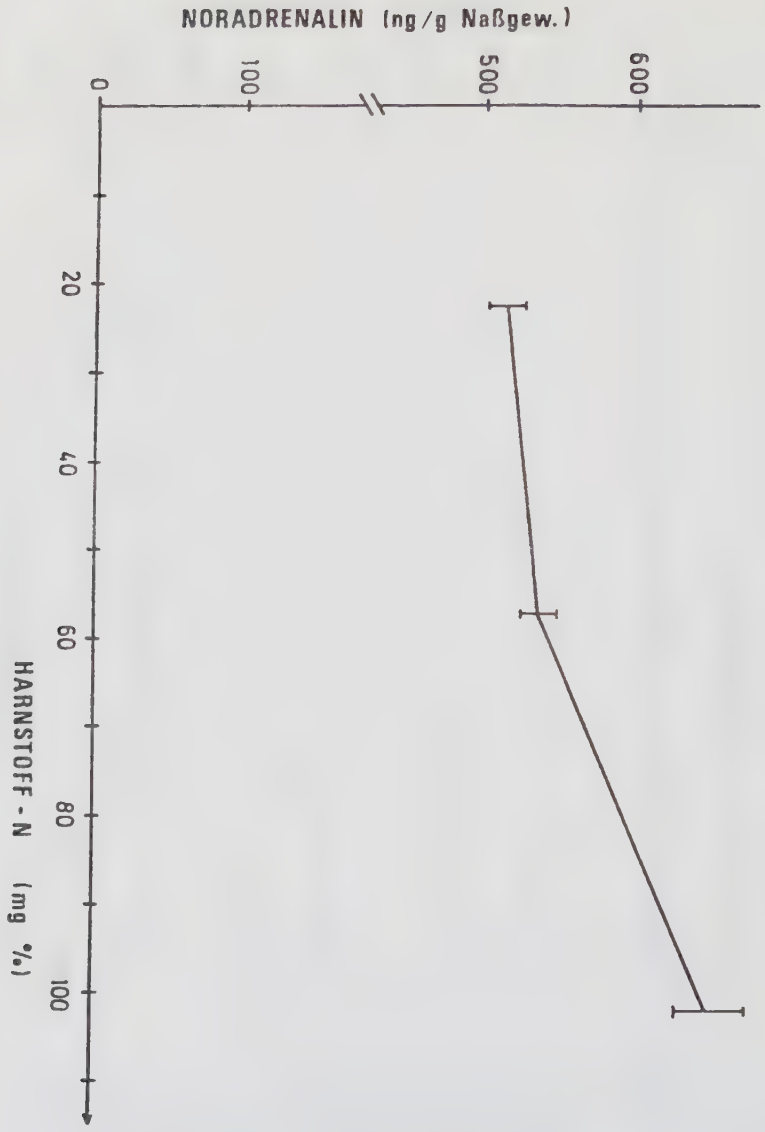


Abb. 4b

Noradrenalin-Konzentration im Gehirn normaler und chronisch niereninsuffizienter Ratten in Abhängigkeit vom Serum-Harnstoff-N.

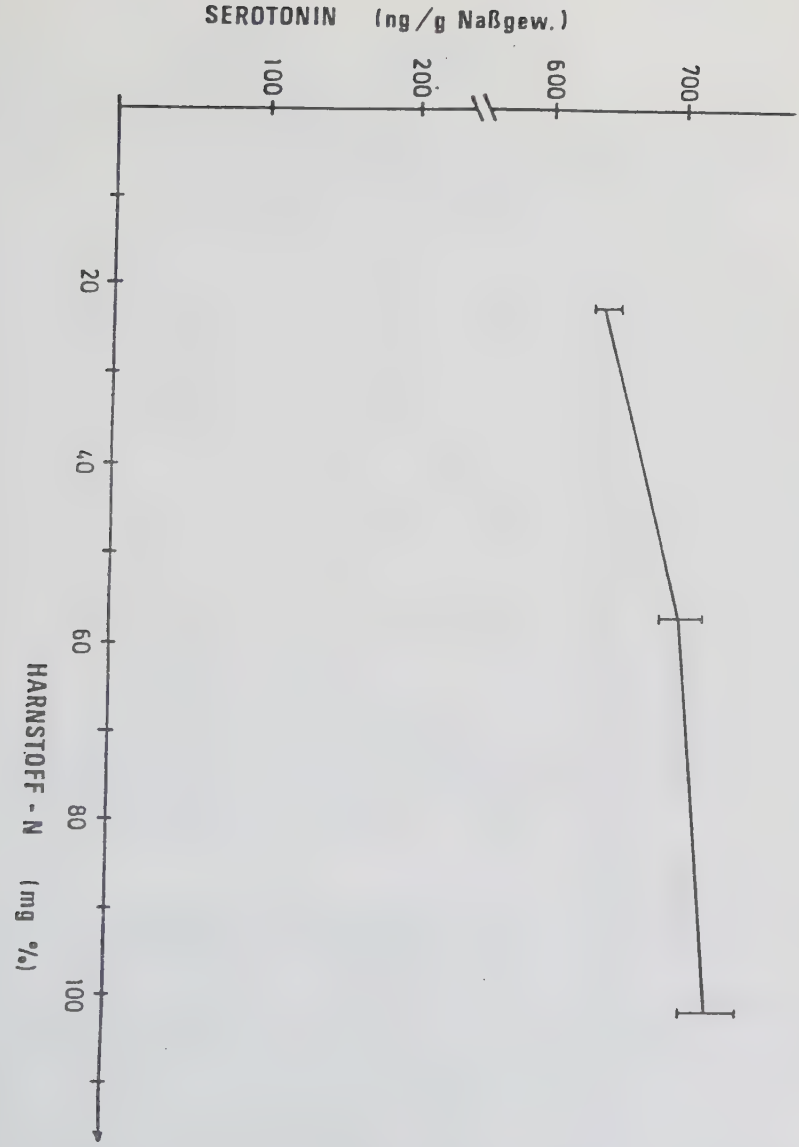


Abb. 4c

Serotonin-Konzentration im Gehirn normaler und chronisch niereninsuffizienter Ratten in Abhängigkeit vom Serum-Harnstoff-N.

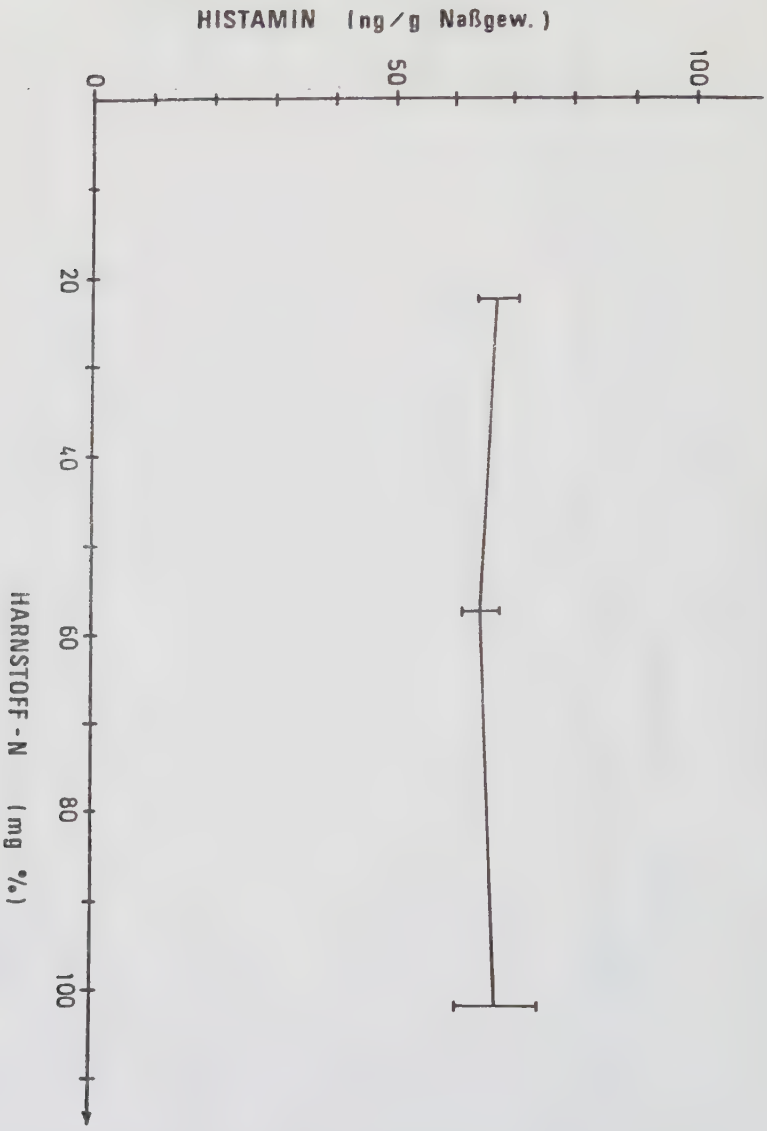


Abb. 4d

Histamin-Konzentration im Gehirn normaler und chronisch niereninsuffizienter Ratten in Abhängigkeit vom Serum-Harnstoff-N.

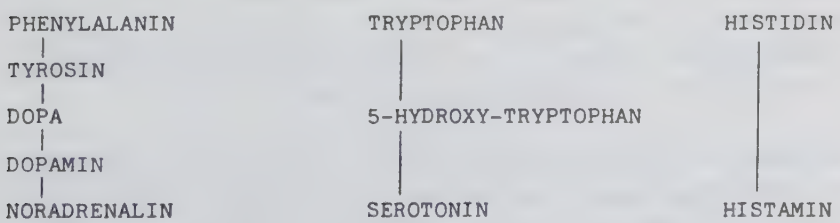
4.0 Diskussion

4.1.0 Grundlagen

4.1.1 Grundlagen zum Metabolismus und zur Regulation der verschiedenen Neurotransmitter

Wie in Schema 7 dargestellt, geht die Synthese der Neurotransmitter von den entsprechenden Aminosäuren aus: Tyrosin bzw. Phenylalanin (zu Katecholaminen), Tryptophan (zu Serotonin), Histidin (zu Histamin).
Diese Aminosäuren können entweder aus dem intraneuronalen Abbau von Proteinen stammen, oder aus dem Aminosäurepool des Plasmas, mittels eines gemeinsamen Carriers, durch die Bluthirnschranke aufgenommen werden. Aminosäuren für den Plasmapool werden einerseits vom Nahrungseiweiß, andererseits vom Gewebestoffwechsel freigesetzt (8).
Die entscheidende Reaktion zur Synthese der biogenen Amine ist eine Decarboxylierung, wobei Tyrosin und Tryptophan vorher noch hydroxyliert werden.
Eine Diffusion der Amine aus dem Plasma durch die Bluthirnschranke, ist nicht möglich. Die Synthese der Neurotransmitter muß deshalb intraneuronal erfolgen.

Schema 7: Synthese der biogenen Amine:



Für den Aufbau der Katecholamine ist nicht nur Tyrosin als unmittelbarer Vorläufer wichtig, sondern auch Phenylalanin, da dieses intraneuronal durch Tyrosin-Hydroxylase zu Tyrosin hydroxyliert werden kann (9).
Hingegen kann Tryptophan als essentielle Aminosäure nur vom Abbau gehirneigener Proteine oder aus dem Aminosäurepool des Plasmas stammen (8).

Eine detailliertere Darstellung des Stoffwechsels der biogenen Amine zeigen die Abbildungen 5,6,7: (Seite 36 - 39)
Der erste Schritt bei der Monoaminsynthese ist die Hydroxylierung zu den entsprechenden Aminosäuren Dihydroxyphenylalanin (Dopa) und 5-Hydroxytryptophan. Diese Reaktionen werden durch die Enzyme Tyrosin-Hydroxylase und Tryptophan-Hydroxylase katalysiert, die in Katecholamine bzw. Serotonin produzierenden Zellen in hohen Konzentrationen vorliegen (8).
Die Decarboxylierung von Dopa bzw. 5-Hydroxytryptophan führt dann zu Dopamin bzw. Serotonin. Man nimmt an, daß die Decarboxylierung beider Substrate durch das gleiche Enzym, die aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase, geschieht (10).
Neurone, die das Enzym Dopamin-ß-Oxydase enthalten, wandeln Dopamin in Noradrenalin um (8).
Histamin entsteht durch Decarboxylierung unmittelbar aus seinem Vorläufer, der Aminosäure Histidin. Hierfür kommen zwei Enzyme in Frage, die unspezifische aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase und die spezifische Histidin-Decarboxylase, wobei für die intraneuronale Histaminbildung letzterer wohl die Hauptbedeutung zukommt (11).

Noradrenalin kann entweder durch die Phenyläthanolamin-N-Methyl-Transferase zu Adrenalin umgebaut werden (8), oder es wird der Abbau durch die Monoaminoxydase oder die Katecholamin-O-Methyl-Transferase zu 3-Methoxy-4-Hydroxy-

Mandelsäure (Vanillinmandelsäure) eingeleitet (12).
Die gleiche Funktion haben die beiden Enzyme bei Dopamin. Es entsteht Homovanillinsäure (12).

Der Abbau von Serotonin zu 5-Hydroxyindolessigsäure geschieht nur durch die MAO (12).
Bei der Ratte gibt es zwei Formen der MAO, A und B, wobei der Hauptabbauweg aller drei Monoamine über die MAO A läuft (13,14).
Histamin kann durch eine Diamin-Oxydase, eventuell auch durch MAO, und anschließend durch eine Aldehyd-Oxydase rasch in Imidazolessigsäure überführt und damit inaktiviert werden. Auch durch N-Methylierung oder N-Azetylierung kann der Abbau eingeleitet werden (12,15), jedoch dürfte die Oxydation den Hauptabbauweg im Gehirn der Ratte darstellen (15).

4.1.2 Regulation der Tyrosin-Hydroxylase

Bei der Steuerung des Aufbaus der Katecholamine spielt die Tyrosin-Hydroxylase (TH) eine wichtige Rolle und ist für die Katecholaminsynthese weitgehend geschwindigkeitsbestimmend (16).
Die TH-Aktivität bzw. -Wirkung unterliegt zum einen einer kurzzeitigen Regulation und zum anderen einer Langzeitregulation (17).
Die Kurzzeitregulation erfolgt durch eine ganze Reihe von Mechanismen:

a) Änderung der Substratkonzentration
b) Änderung der Sauerstoffkonzentration im Gehirn: wahrscheinlich ist die normale Sauerstoffkonzentration im Gehirn (ungefähr 5%) optimal für das Enzym. Sehr hohe (18) oder auch sehr niedrige (19) Sauerstoffkonzentrationen können

die TH-Aktivität reduzieren.

c) Änderung der Konzentration des Pteridin-Kofaktors (wahrscheinlich L-Erythrotetrahydrobiopterin) (20,9). Dies könnte ein bedeutsamer Regulationsfaktor sein, da die Gewebe-Konzentration geringer als der K_m-Wert ist. Deshalb könnte auch die Biosynthese-Rate des Kofaktors aus GTP in den katecholaminergen Neuronen die TH mit regeln. Dazu kommt noch, daß die Katecholamine den Kofaktor von der TH verdrängen und so die TH kompetitiv hemmen (21). Während man früher diese Endprodukt-Eigenhemmung für den Hauptregulationsmechanismus hielt (16), sind heute manche Autoren (22) der Ansicht, daß dieser Vorgang nur eine geringere Rolle bei der Regelung spielt.

d) TH kann durch Bindung an einige neurale Membrananteile (Heparin (23), Phosphatidyl-Serin (24,25), verschiedene Polyanionen, Salze (26) und ATP (27) und dadurch ausgelöste Konformationsänderungen aktiviert werden.

e) Melanin, das mit TH zusammen in nigralen Dopamin-Neuronen gelagert ist, kann ebenfalls TH des Rattengehirns aktivieren (28).

f) Es scheint ein Einfluß verschiedener Ionen (Ca, Na, K) auf die TH-Aktivität zu bestehen, ihre Bedeutung ist aber noch nicht endgültig geklärt.

g) Weiterhin spielen bei der Regelung der zentralen TH-Aktivität präsynaptische (Autorezeptoren) und postsynaptische (neuronale Rückkopplungsschleifen) Rezeptorantworten neben der oben schon erwähnten Endprodukt-Feed-back-Hemmung eine Rolle (29).

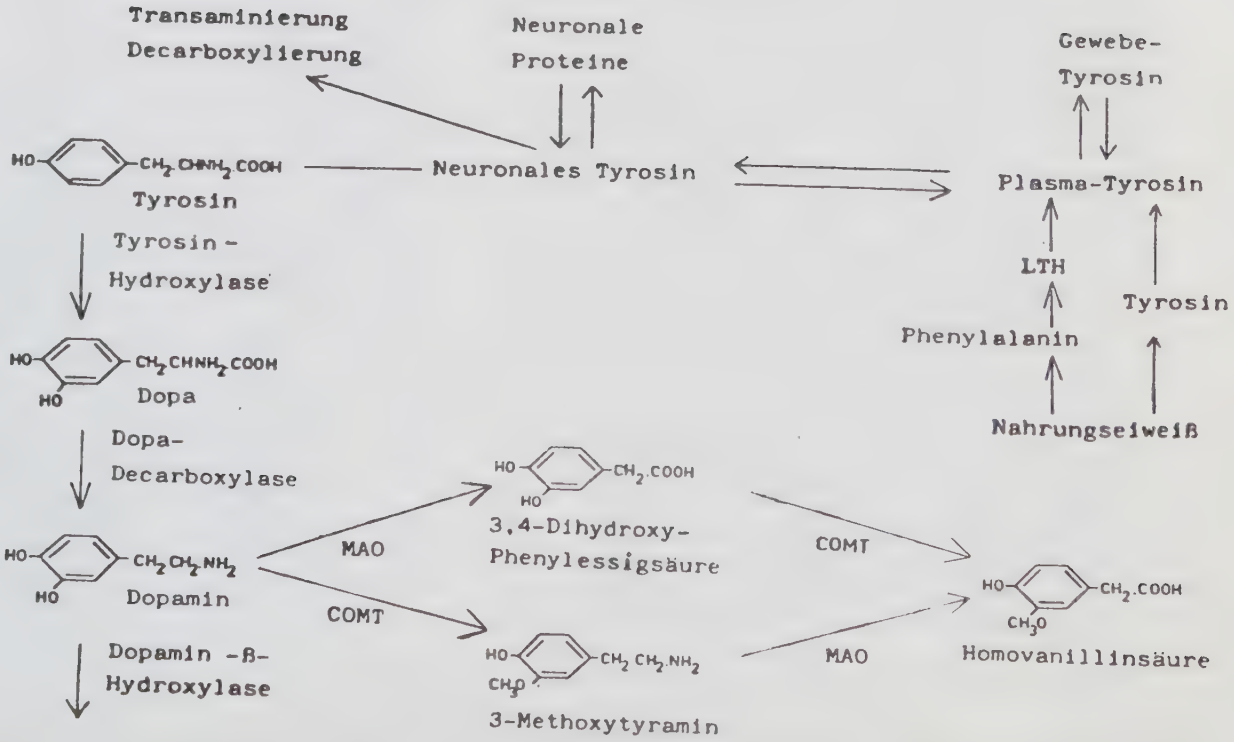
h) Eine Aktivierung der TH wird auch übereinstimmend von mehreren Autoren in Anwesenheit von cAMP und cAMP-abhängiger Proteinkinase berichtet (30,31,32). Dabei nimmt die Affinität für den Pteridin-Kofaktor zu. Es handelt sich wohl um eine direkte Phosphorylierung der TH (33).

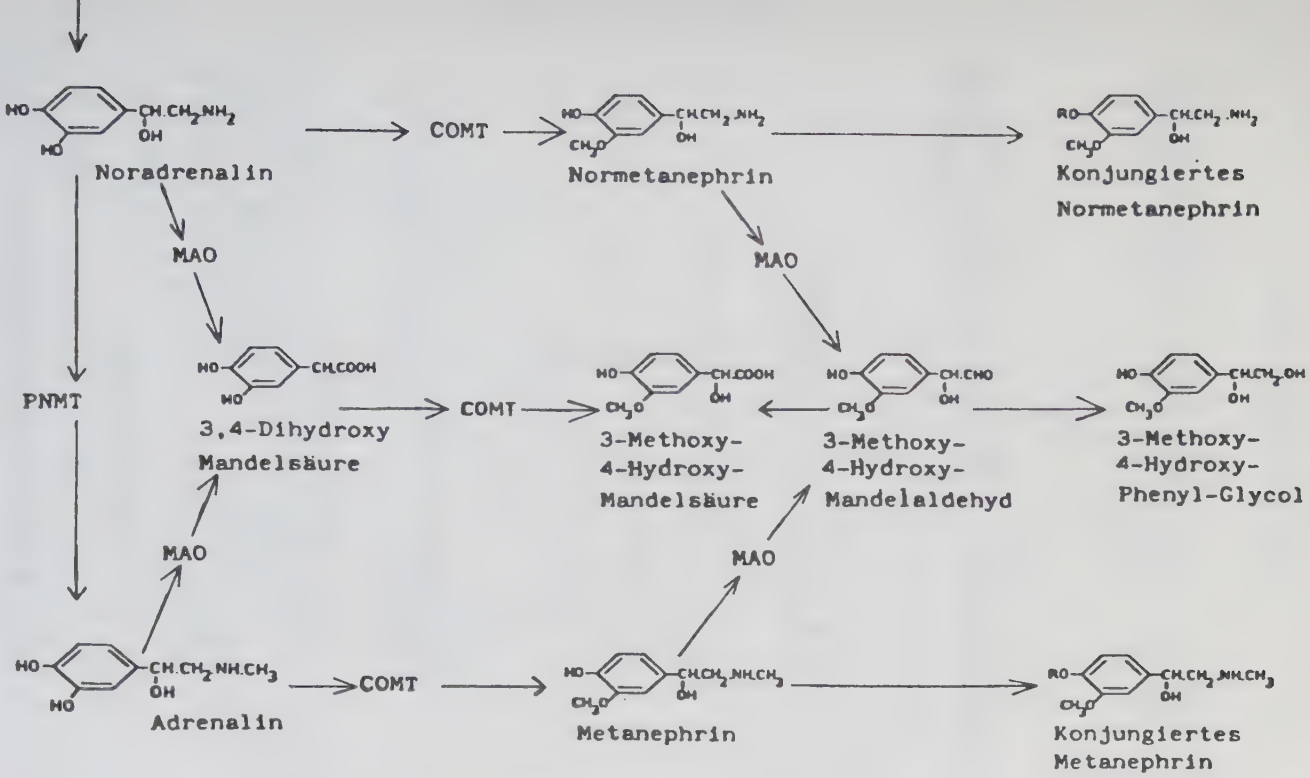
Die größte Bedeutung als dem wahrscheinlich wichtigsten Regelmechanismus kommt einer cAMP-bedingten Aktivierung einer abhängigen Proteinkinase zu, die durch Autorezeptoren-Stimulation ausgelöst wird. Durch Phosphorylierung der TH wird diese in einen Zustand höherer Aktivität versetzt, in dem eine hohe Affinität für den Kofaktor und eine geringe für die inhibierenden Endprodukte gegeben ist (17).

Die Langzeitregulation erfolgt durch Änderung der Zahl der TH-Enzym-Moleküle (Enzyminduktion) oder ihrer katalytischen Kapazität (34).
So ist im Gehirn der Ratte eine TH-Induktion selektiv in den noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus bekannt; es hat den Anschein, als ob eine solche Induktion bei dopaminergen Neuronen schwieriger sei (35).
Die längerfristige Vermehrung der TH könnte auch - wie im Nebennierenmark - über eine cAMP-Aktivierung ablaufen (36).

Abb. 5

Katecholamin-Stoffwechsel

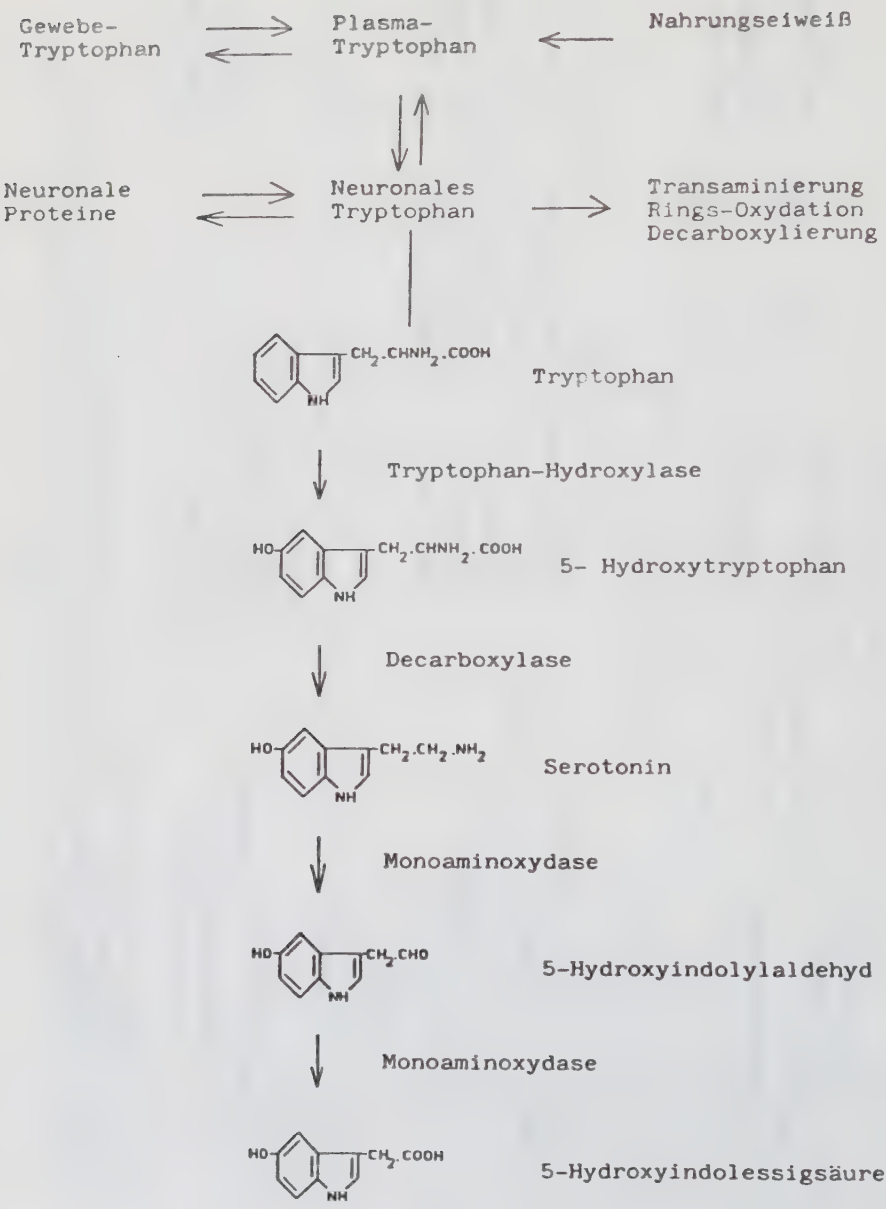




LTH: Leber-Tyrosin-Hydroxylase
MAO: Monoaminoxydase
COMT: Katecholamin-O-Methyl-Transferase
PNMT: Phenyläthanolamin-N-Methyl-Transferase

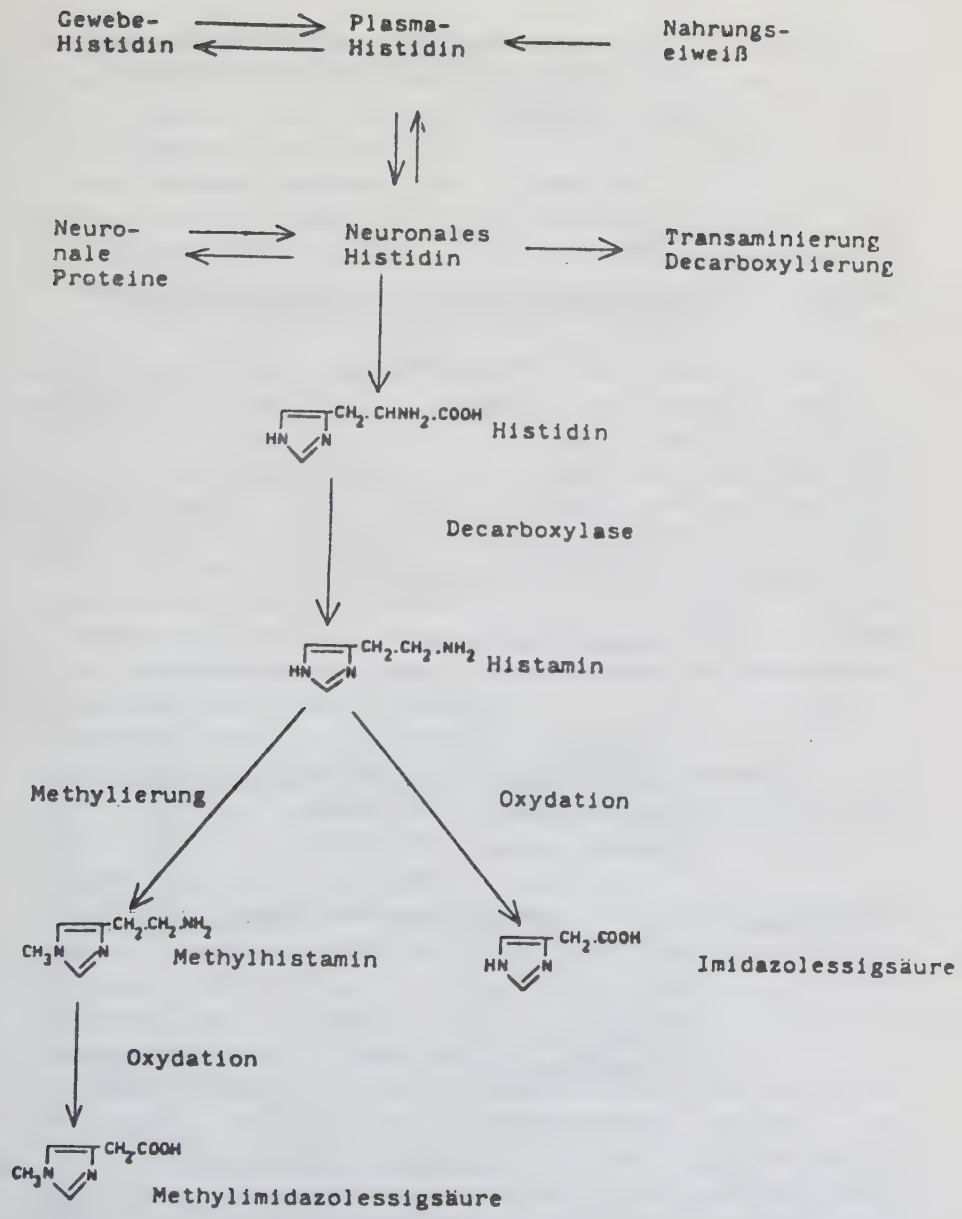
(mod. nach Wurtman, Fernstrom (79) und Phillis (12))

Abb. 6 Serotonin-Stoffwechsel



(mod. nach Wurtmann, Fernstrom, (79) und Phillis (12))

Abb. 7 Histamin-Stoffwechsel



(mod. nach Phillis (12))

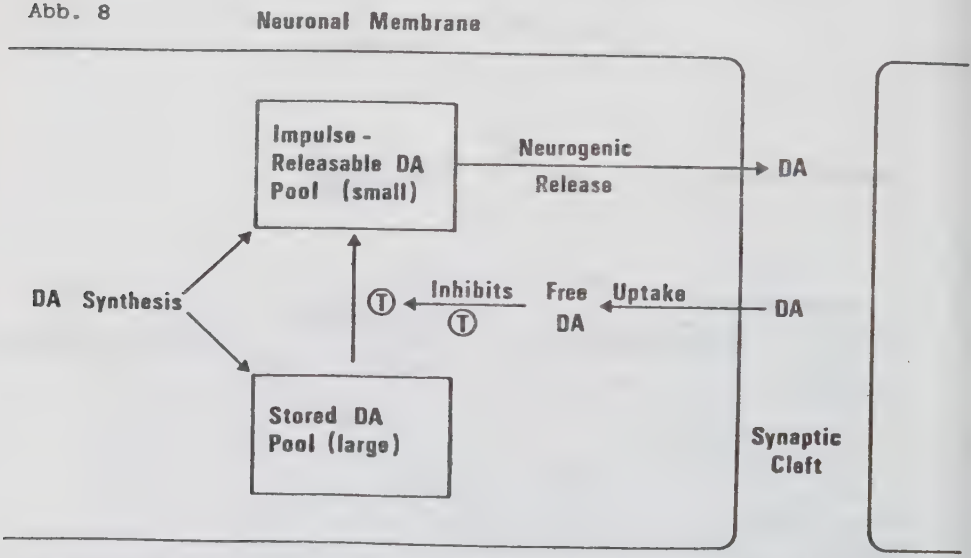
4.2.0 Diskussion der Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz

4.2.1.0 Dopamin

4.2.1.1 Mögliche Mechanismen einer Dopamin-Erhöhung

Bei der Ursache der Dopamin-Erhöhung ist grundsätzlich an zwei verschiedene Möglichkeiten zu denken, die einander jedoch nicht ausschließen.
Zum einen kann das Dopamin, das als Neurotransmitter fungiert, vermehrt sein, zum anderen kann es sich um eine vermehrte Bereitstellung von Dopamin als Substrat für die Dopamin-Beta-Oxydase zur Noradrenalin-Synthese handeln.

Abb. 8



Vorstellung über die möglichen Dopamin-Regulationsmechanismen im Gehirn unter Berücksichtigung intraneuraler Transmitterspeicher

T: Transfer
DA: Dopamin

(nach Shore et al (37))

Wie in Abbildung 8 schematisch dargestellt, kommt Dopamin in der Nervenzelle in zwei verschiedenen Pools vor (37,22); der größere, etwa 80% des vorhandenen Dopamins enthaltende Pool umfaßt sehr schwer mobilisierbares Dopamin, welches unter normalen Umständen am laufenden Umsatz nicht beteiligt ist. Dagegen stammt das funktionell aktive Dopamin (20%) praktisch ausschließlich aus dem kleineren Pool der laufenden Dopamin-Neusynthese. Solange ausreichend freies Dopamin im Neuron vorhanden ist, scheint letzteres selbst bei erhöhtem Bedarf die Entleerung der großen Speicher zu hemmen (37).

In dem kleineren Pool läßt sich durchaus eine Stelle vermuten, an der eine Vermehrung des als Neurotransmitter wirksamen Dopamins stattfinden kann: Es liegt in diesem biologisch sehr aktiven Pool sicherlich ein hoher Turnover vor. In dieser speziellen Situation wirkt sich eine Substratvermehrung, d.h. ein vermehrtes Angebot von Tyrosin für die Tyrosin-Hydroxylase, besonders deutlich in Richtung einer Erhöhung der Dopamin-Synthese aus, da besonders bei gesteigerter Aktivität eine Substratvermehrung eine Erhöhung der Syntheserate der normal nur zu 75% abgesättigten Tyrosin-Hydroxylase nach sich zieht (38,39,40). Eine solche Substratvermehrung mit gegenüber Normaltieren leicht erhöhten Konzentrationen von Tyrosin und Phenylalanin wurde bei chronisch niereninsuffizienten Ratten festgestellt (41).

Aber nicht nur eine vermehrte Bereitstellung des Dopamins kann in dem kleineren Pool leicht geschehen, auch scheint die Endprodukthemmung in manchen Neuronen keine so hervorragende Rolle zu spielen, und sie würde also nicht einer Dopamin-Vermehrung entgegenstehen (22).

Wird die Dopamin-Erhöhung überwiegend durch das als Neurotransmitter wirksame Dopamin hervorgerufen, dürften nach der Verteilung des Dopamins vor allem folgende Areale mit hohem Dopamin-Gehalt an der Erhöhung beteiligt sein:

Area olfactoria
Nucleus caudatus putamen
Nucleus accumbens
Eminentia medialis
Nucleus tractus diagonalis
Nucleus lateralis-septalis
Nucleus amygdaloideus centralis u. lateralis
Globus pallidum
Nucleus interstitialis striae terminalis
ventrales Tegmentum
Fasciculus medialis prosencephali

Andererseits muß man jedoch auch in Betracht ziehen, daß Dopamin eine Bedeutung als Noradrenalin-Vorläufer zukommt (22), so daß die Dopamin-Erhöhung auch im Zusammenhang mit einer vermehrten Noradrenalin-Bildung zu sehen ist. Wie die Untersuchung ergibt, ist Noradrenalin ebenfalls signifikant erhöht. Diese erhöhten Noradrenalin-Spiegel lassen daran denken, daß eine vermehrte Bereitstellung des Substrats für die Noradrenalin-Synthese die Ursache der Konzentrationserhöhung bei Dopamin ist. Neben den großen Dopamin-Mengen, die in noradrenergen Neuronen gefunden wurden (43), spricht hierfür die enge Korrelation, die zwischen Dopamin- und Noradrenalin-Gehalt gefunden wurde (Abbildung 9).

4.2.1.2 Klinische Symptomatologie im Zusammenhang mit Dopamin

Zu einer Vermehrung des als Neurotransmitter wirksamen Dopamins würde die klinische Symptomatologie passen, die aus einer Kombination von motorischen und psychischen Störungen besteht.

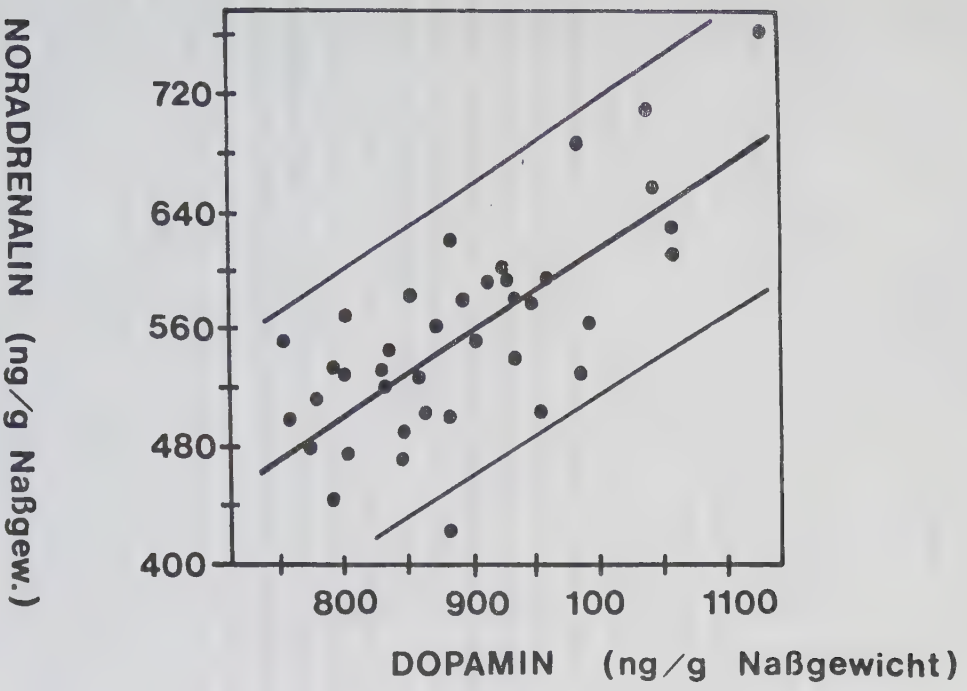


Abb. 9

Gegenüberstellung der Dopamin-Konzentrationen und der Noradrenalin-Konzentrationen bei chronisch niereninsuffizienten Ratten.

r = 0,74

Zusammen mit typischen Störungen der extrapyramidalen Motorik wie z.B. Tremor, faszikuläre Zuckungen, Myoclonus und Asterixis treten psychische Veränderungen auf, angefangen von leichterer Ermüdbarkeit, allgemeiner Unruhe, Hang zur Perseveration bis hin zu Psychosen und Verwirrtheitszuständen (1,2,3).
Ein Zusammenhang dieser Erscheinungen mit den veränderten Dopamin-Konzentrationen erscheint durchaus naheliegend, wenn man die Veränderungen bei der urämischen Enzephalopathie mit Erscheinungen vergleicht, bei denen eine Beteiligung des Dopamin-Systems bekannt ist:

a) Dopamin bei motorischen Störungen:

Dopamin kommt eine wichtige Rolle im extrapyramidal-motorischen System zu. Seine Einbindung in dieses System wird bei Störungen wie dem durch Tremor, Akinesie, Rigidität und Gehstörungen gekennzeichneten M.Parkinson (44) deutlich, aber auch bei choreatischen Störungen läßt sich eine Dopamin-Beteiligung zeigen (45). Dopamin-Agonisten können Dyskinesien als motorische Nebenwirkung haben. In Tierversuchen ließ sich durch eine Erhöhung der Dopamin-Konzentration ähnlich wie bei urämischen Zuständen neben Verhaltenshemmung sowohl erhöhte Bewegungsaktivität als auch stereotypes Verhalten hervorrufen (46,47).

b) Dopamin bei psychischen Störungen:

Auf eine Beteiligung dieser Substanz bei affektiven und höheren cognitiven Prozessen weisen wiederum die Nebenwirkungen von Dopamin-Agonisten wie Ruhelosigkeit, Aggressivität oder Psychosen hin (48,49). Wegen des auffälligen Zusammenhangs des Gehirn-Dopamin-Systems mit Schizophrenien, manischen und anderen Psychosen wird sogar diskutiert, ob derartige Zustände nicht durch zu starke Freisetzung von Dopamin ausgelöst werden

können (37). Dieser Mechanismus könnte auch für die chronische Niereninsuffizienz von Bedeutung sein und die geschilderten psychischen Störungen erklären.

4.2.2.0 Noradrenalin

4.2.2.1 Mögliche Mechanismen einer Noradrenalin-Erhöhung

Neben Dopamin fanden sich auch für Noradrenalin bei den chronisch niereninsuffizienten Tieren signifikant erhöhte Transmitter-Konzentrationen im Gehirn. Diese Erhöhung kann Ausdruck einer gesteigerten Aktivität des Noradrenalin-Systems sein oder im Sinne einer Reaktion auf eine verminderte Sensitivität des Erfolgsorgans bei weitgehend normalem Aktivitätsniveau interpretiert werden.

Letzteres wäre der Fall, wenn Noradrenalin mit einer anderen Substanz konkurriert, die weitgehend an den gleichen Rezeptoren angreift, aber nur eine geringe Intrinsic-Aktivität hat. Dies trifft auf Octopamin zu. Unter Urämie-Bedingungen werden erhöhte Octopamin-Konzentrationen gefunden, die auch mit der Ausprägung der Enzephalopathie korrelieren sollen (50). Octopamin kann von zentralen Nervenendigungen aufgenommen und in Granula in Wettbewerb mit den Katecholaminen gelagert werden (51,52). Als Folge depolarisierender Reize ist dann seine Freisetzung möglich (53). Da die Autoregulation der Noradrenalin-Freisetzung vor allem durch inhibierende präsynaptische α -Rezeptoren erfolgt (54), kann man sich vorstellen, daß es in Folge von Octopamin-Einwirkung zu einer vermehrten Noradrenalin-Freisetzung kommt: Besetzt nämlich der falsche Transmitter Octopamin

einen Teil dieser α-Rezeptoren, ohne jedoch eine entsprechende, die weitere Noradrenalin-Ausschüttung hemmende Reaktion auszulösen, wird sich der Regelkreis auf ein höheres Niveau einstellen. In diesem Fall bräuchten die erhöhten Noradrenalin-Konzentrationen jedoch keine vermehrte Aktivität ihrer Erfolgszellen zu bewirken, da wegen der kompetitiven Hemmung auch an den postsynaptischen Rezeptoren die erhöhten Noradrenalin-Konzentrationen zur Aufrechterhaltung des normalen Aktivitätsniveaus nötig sind.

Nimmt man jedoch an, daß die erhöhten Transmitter-Konzentrationen auch mit einer erhöhten Aktivität des Noradrenalin-Systems einhergehen, ist, wie schon bei Betrachtung der Dopamin-Synthese, die Tatsache von Bedeutung, daß die Spiegel von Tyrosin und Phenylalanin, den Aminosäure-Vorläufern der Katecholamine, bei chronisch niereninsuffizienten Ratten leicht erhöht sind. Dies kann, wie bereits besprochen, eine Synthesesteigerung der unter Normalbedingungen nicht voll abgesättigten Tyrosin-Hydroxylase hervorrufen.
Als Mechanismus, über den bei langfristig gesteigerter Aktivität dieses Systems eine dauerhaft erhöhte Noradrenalin-Produktion realisiert werden kann, kommt eine Enzyminduktion in Frage. Selektiv für den Locus coeruleus wurde die Möglichkeit einer Enzyminduktion mit Vermehrung der Anzahl der Tyrosin-Hydroxylase-Moleküle nachgewiesen (35). Eine derartige Langzeitregulation des für die Katecholamin-Synthese wichtigsten Enzyms kann ebenfalls zu den erhöhten Noradrenalin-Konzentrationen beitragen.

4.2.2.2 Verteilung und Bedeutung des Noradrenalin-Systems

Beachtet man die Verteilung von Noradrenalin, zeigt sich die höchste Konzentration im Nucl.interstitialis striae

terminalis. Hohe Konzentrationen bestehen ferner in mehreren hypothalamischen Kernen (dorsomedial, paraventrikulär, periventrikulär), Faszikulus medialis prosencephali, zentraler Nucl.amygdaloideus, Substantia nigra, Locus coeruleus, Nucl.tractus solitarii (42).
Noradrenalin-Zellen werden ausschließlich im Pons und in der Medulla oblongata gefunden und sind, wie andere katecholaminerge Neurone, nicht an anatomische Einheiten gebunden. Einzig der Locus coeruleus stellt eine Ausnahme dar.

Im Locus coeruleus, der größten Ansammlung noradrenerger Zellen im ZNS der Ratte, scheint das Noradrenalin-System nicht einzelne Informationseinheiten zu übertragen, eher einen modulierenden Einfluß über große ZNS-Gebiete zu besitzen (55,56). Dies wird zum einen durch morphologische Befunde unterstrichen: Es zeigt sich ein hochgradig divergierendes Innervationsmuster mit weit verzweigten Neuronen und vielen Terminals. Besonders im lateralen Cortex erreichen so relativ wenige, als einzige, tangential verlaufende Noradrenalin-Neurone alle anderen vertikal verlaufenden Faser-Säulen und können so einen globalen Einfluß auf die corticale Aktivität ausüben (57). Zum anderen legen auch funktionelle Befunde dies nahe: So zeigt der Locus coeruleus, der in das System der Formatio reticularis miteingeschaltet ist (56), bei Außenreizen eine höhere Entladungsaktivität seiner Neurone (58) und scheint damit das Verhältnis von Signal zu Störrauschen zu verbessern (59), bzw. die Tiere zu situationsgerechterem Handeln bereit zu machen (60).
Zu diesen Funktionen des Noradrenalin-Systems mit allgemeinerem Charakter gehört auch eine Beeinflussung der cerebralen Kapillarpermeabilität, was durch anatomische und funktionelle Befunde deutlich gemacht werden konnte): Man sieht elektronenoptisch, daß noradrenerge Fasern zentralen Ursprungs

direkten Kontakt mit der Basalmembran von Kapillarendothelzellen, Perizyten oder glatten Muskelzellen aufnehmen, ohne daß Astrozytenfortsätze dazwischenliegen (62). Außerdem kann durch Stimulation im Locus coeruleus ein deutlicher Anstieg der Permeabilität der Gehirnkapillaren für Wasser hervorgerufen werden (63,64). Dies ist deshalb wichtig, da diese Kapillaren ansonsten für Wasser und kurzkettige aliphatische Alkohole nicht frei permeabel sind (65). Eine solche Erhöhung der Permeabilität durch erhöhte Aktivität im noradrenergen Locus coeruleus ist für urämische Zustände von Bedeutung, bei denen die unspezifische cerebrale Permeabilitätserhöhung (66) mit dem erhöhten Noradrenalin-Gehalt in Zusammenhang gebracht werden könnte.

Auch bei komplexeren cerebralen Funktionen scheint eine Mitwirkung von Noradrenalin wahrscheinlich. Bei Lernversuchen ließ sich zeigen, daß das Erinnerungsvermögen der Tiere dann am besten war, wenn nach dem Lernen eine leichte (20%) Senkung des Gehirn-Noradrenalin-Spiegels vorhanden war. Sank der Noradrenalin-Spiegel weniger, war das Erinnerungsvermögen deutlich schlechter (67). Ob erhöhte, also gegenteilig veränderte Noradrenalin-Konzentrationen ebenfalls negative Auswirkungen auf die Gedächtnisfunktion haben, ist nicht sicher bekannt. Die gestörte Merkfähigkeit, die zum Bild der urämischen Enzephalopathie gehört, könnte durch einen derartigen Mechanismus erklärt werden.

4.2.3.0 Serotonin

4.2.3.1 Mögliche Mechanismen einer Serotonin-Erhöhung

Außer bei Katecholaminen wurden bei den chronisch niereninsuffizienten Ratten auch signifikant erhöhte Serotonin-Konzentrationen gefunden. Zu dieser Erhöhung können mehrere

Faktoren beitragen, wobei vor allem die verstärkte Bereitstellung des Transmitter-Vorläufers Tryptophan von Bedeutung sein dürfte.

Eine Reihe von Untersuchungen zeigte, daß die Konzentration des Plasma-Tryptophans den Serotonin-Metabolismus beeinflußt (68,69,70). Es wurde auch mehrfach berichtet, daß bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Plasma-Tryptophan-Spiegel verändert sind (71,72,73) und zwar so, daß effektiv ein erhöhter Anteil freien Tryptophans am Carrier, der diese Aminosäure mit anderen zusammen ins Gehirn transportiert, zur Verfügung steht (74,68,69,70). Nun wurde aber von Siassi (75) der Gehirn-Tryptophan-Spiegel nicht erhöht gefunden. Dies könnte dadurch erklärbar sein, daß die Tryptophan-Hydroxylase, die normalerweise nicht mit Tryptophan gesättigt ist (76,77,78), das vermehrt aufgenommene Tryptophan sofort hydroxyliert. Da die Hydroxylierung, wenn eine maximale Substratsättigung erreicht wird, vermutlich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist (79), kann es leicht zu erhöhten Serotonin-Konzentrationen kommen. Der Transmitter kann dann auch vermehrt freigesetzt werden, was zu dem gesteigerten Serotonin-Turnover führt (75), wie er von Siassi festgestellt wurde.

Als weitere Mechanismen der Serotonin-Erhöhung kommen in Frage:
Unter bestimmten Bedingungen ist von Serotonin ein funktioneller Antagonismus zu Dopamin bekannt. Da festgestellt wurde, daß dieses im Zustand der chronischen Niereninsuffizienz erhöht ist, wäre es möglich, daß im Rahmen einer endogenen Gegenregulation eine Serotonin-Vermehrung ausgelöst wird (80,81,82,83).
Weiterhin bestehen Wechselwirkungen zwischen Serotonin und dem Corticoid-Spiegel. Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten finden sich erhöhte Konzentrationen von Hydroxycorticosteroiden im Plasma (84). Zum einen ist nun bekannt,

daß eine Erhöhung des Corticoid-Spiegels die Aktivität der Gehirn-Tryptophan-Hydroxylase steigert und damit zu einer vermehrten Serotonin-Synthese führt (85). Andererseits bewirkt eine Applikation von Serotonin in bestimmte Areale des Hypothalamus eine Stimulation der ACTH-Sekretion und einen Anstieg der Plasmacorticoide (86,87). Es läßt sich deshalb nicht entscheiden, ob die erhöhten Corticoide eine der Ursachen oder eine der Auswirkungen der Serotonin-Erhöhung darstellen, aber ihr erhöhter Spiegel könnte auf jeden Fall in einem Zusammenhang mit dem im Gehirn vermehrten Serotonin stehen.
Der Befund erhöhter Serotonin-Konzentrationen bei chronischer Urämie steht auch in Einklang mit Ergebnissen von Riederer (88), der im Gehirn von Menschen, die im urämischen Koma verstorben waren, ebenfalls eine Vermehrung dieses Transmitters festgestellt hat.
Die von Siassi trotz erhöhtem Serotonin-Turnover gefundenen normalen Serotonin-Konzentrationen könnten durch die im ganzen niedrigeren Plasma-Harnstoff-N-Werte bei seiner Versuchsanordnung begründet sein (75).

4.2.3.2 Verteilung von Serotonin und klinische Symptomatologie

In sehr vielen Hirnregionen läßt sich Serotonin nachweisen, wobei die höchsten Konzentrationen in folgenden Kerngebieten bestehen:
Hypothalamus (Nucleus suprachiasmaticus, Nucleus arcuatus)
Tuberculum olfactorium
Substantia nigra

Serotonin enthaltende Perikarya sind in allen Raphe-Kernen zu finden, wobei die höchste Konzentration im dorsalen Raphe-Kern besteht (42).

Zu den Funktionen, auf die serotonerge Übertragungen im ZNS Einflüsse ausüben, zählen CHASE und MURPHY (89) u.a. eine Beeinflussung des Schlafs, der Temperaturregulation, neuroendokrinologischer Parameter, des extrapyramidal-motorischen Systems sowie eine Beteiligung bei affektiven Störungen und psychotischem Verhalten, ohne daß die Zusammenhänge im einzelnen abschließend geklärt sind (90).

Auch bei der urämischen Enzephalopathie sind Symptome wie Schlafstörungen, Hypothermie und Verhaltensänderungen bis hin zu Psychosen beschrieben worden (1,2,3). Zu den typischen Symptomen zählen auch motorische Störungen, die oben bereits angesprochen wurden. Sie stellen, wie Schlaf- oder Verhaltensänderungen, wohl Beispiele für Störungen dar, für deren Verständnis die Betrachtung mehrerer Transmitter-Systeme und ihres pathophysiologischen Zusammenwirkens nötig ist. Es werden in diesen Fällen enge Wechselbeziehungen zwischen serotonergen und katecholaminergen Systemen vermutet (91,92,93). Ein ursächlicher Zusammenhang dieser oben erwähnten Symptome der urämischen Enzephalopathie mit den erhöhten Serotonin-Konzentrationen erscheint jedoch denkbar.

4.2.4 Transmitter und zyklische Nukleotide

Bei chronisch niereninsuffizienten Ratten findet sich eine Erhöhung des cAMP-Spiegels im Gehirn (94). Dieser Befund kann mit den erhöhten Dopamin- und Noradrenalin-Konzentrationen in Zusammenhang stehen.
Einerseits kann es bei einem erhöhten cAMP-Spiegel, wie er z.B. durch Stimulation von präsynaptischen ß -Rezeptoren erreicht wird (95), zu einer erleichterten Noradrenalin-Freisetzung bei Nervenreiz kommen (96,97,98,99). Andererseits jedoch könnte eine cAMP-Vermehrung eine postsynaptische Wirkung (100,101) erhöhter Noradrenalin-Konzentrationen sein. Steht der erhöhte cAMP-Gehalt mit dem Noradrenalin-System in Zusammenhang, liegt eine erhöhte Noradrenalin-Aktivität in jedem Fall nahe, obwohl der prä- oder postsynaptische Ursprung der erhöhten cAMP-Konzentrationen nicht sicher festzustellen ist.
Inwieweit auch Dopamin-Rezeptoren bei erhöhter Dopamin-Konzentration zu der Vermehrung von cAMP beitragen, läßt sich nicht abschätzen. Es wurden jedoch gewisse Dopamin-Rezeptoren gefunden, die, im Gegensatz zu anderen, Adenylatcyclase aktivieren und als DA-1-Subtyp bezeichnet werden. Eine vermehrte Aktivierung dieser Rezeptoren durch erhöhte Dopamin-Konzentrationen würde ebenfalls zu einer Steigerung des cAMP-Spiegels im Gehirn führen (102,103).
Bei der cAMP-Vermehrung kann es sich also durchaus um eine Auswirkung der Dopamin- und Noradrenalin-Erhöhung handeln. Einer eindeutigen Zuordnung des bei Urämie vermehrten cAMP zu einem bestimmten Transmitter-System stehen jedoch die vielfältigen Einbindungen des cAMP-Systems in die prä- und postsynaptische Informationsübertragung unterschiedlicher Transmitter-Systeme entgegen, die hier auch nicht alle untersucht wurden.

4.2.5 Wechselwirkungen zwischen den Transmitter-Systemen

In den vorhergehenden Abschnitten wurde versucht, Gesetzmäßigkeiten der Transmitter-Systeme Dopamin, Noradrenalin und Serotonin aufzuzeigen, die eine Erklärung der veränderten Transmitter-Konzentrationen bei chronischer Niereninsuffizienz ermöglichen. Dabei wurde vor allem vom Einzelsystem und den Gegebenheiten seiner Eigenregulation ausgegangen. Es wurde jedoch auch schon sichtbar, daß es nur sehr schwer möglich ist, ein Einzelsystem losgelöst von seinen vielfachen Verflechtungen mit anderen Transmitter-Funktionskreisen zu betrachten. Derzeit sind über 40 neuroregulatorisch wirksame Substanzen bekannt, worunter sowohl Neurotransmitter mit einem mehr umschriebenen Angriffspunkt als auch Neuromodulatoren mit einer komplexeren Wirkung auf eine größere Anzahl von Zellen zusammengefaßt sind (104).

Morphologisch werden die Verflechtungen dadurch sichtbar, daß auf einem einzelnen Neuron die Anzahl der Synapsen, die dort enden, in der Größenordnung von 10^3 bis 10^4 liegt (42). Es muß sich dabei aber nicht um einen einzigen Typ von Synapsen handeln, sondern es können Rezeptoren für unterschiedliche Transmitter vorhanden sein.
Funktionell wirkt sich dies so aus, daß eine Veränderung in einem Transmitter-System neben charakteristischen Eigenwirkungen deutliche Veränderungen in einem anderen System hervorrufen kann. So läßt sich z.B. mit Noradrenalin in vitro aus Hypothalamus-Scheiben von Ratten sowohl aus der Inkubationsflüssigkeit aufgenommenes als auch neu synthetisiertes Dopamin freisetzen (105). Mit Serotonin konnte die gleiche Dopamin-Freisetzung mit höheren Konzentrationen erreicht werden, während eine Reihe anderer Neurotransmitter ganz ohne Wirkung waren (105). Dieser potenzierende Effekt von Noradrenalin auf die Dopamin-

Ausschüttung ließ sich auch in anderen Hirngegenden erreichen, und der noradrenerge Locus coeruleus könnte so z.B. einen, die Freisetzung erleichternden Einfluß auf nigrostriatale Dopamin-Neurone haben (106). Auch funktionelle Verbindungen der Katecholamine mit GABA (107), mit den Opiat-Peptiden (108,109), mit Azetylcholin (110) und mit der Substanz P sind gesichert (111).

Veränderungen in einem einzelnen Regelkreis können auch gleichzeitig mehrere andere Transmitter-Systeme beeinflussen. So steigern Somatostatin, Gln^4 -Neurotensin und die Enkephaline, intraventrikulär appliziert, die Synthese und Utilisation sowohl von Dopamin und Noradrenalin als auch von Serotonin (112). Es entsteht eine ganz ähnliche Konstellation, wie sie auch bei der hier vorliegenden Untersuchung gefunden wurde. Jedoch stellen sowohl die vorliegende als auch die zitierte Studie Untersuchungen über den Transmitter-Gehalt des Gesamtgehirns dar. Es ist deshalb denkbar, daß die regionale Verteilung der Areale mit erhöhten Transmitter-Konzentrationen nach Applikation oben erwähnter Stoffe einerseits und bei chronischer Niereninsuffizienz andererseits unterschiedlich ist.

Derartige Wechselwirkungen zwischen Transmitter-Systemen müssen jedoch nicht überall gleich sein. Welche Wirkung ein Transmitter auf einen anderen ausübt, hängt entscheidend von der Zellpopulation ab, in der sich die betreffenden Vorgänge abspielen: So führt bei Katzen die Gabe von L-Dopa zu keiner Veränderung des Serotoninspiegels im Neostriatum, während dieser unter gleichen Bedingungen im Hypothalamus absinkt (113). Auch bewirkt dort die Gabe eines Serotonin-Antagonisten einen Dopamin-Anstieg, den man im Neostriatum nicht wiederfindet (113).

Die oben beschriebenen vielfältigen Möglichkeiten funktioneller Verknüpfungen zwischen den Transmitter-Systemen sollen die Problematik zeigen, die entsteht, wenn man angeben will, welche Transmitter-Veränderung in einem

kausalen Zusammenhang mit einer bestimmten Erscheinung der urämischen Enzephalopathie steht.

4.3.0 Diskussion der Veränderungen bei akutem Nierenversagen

4.3.1 Einleitung

Bei den akut urämischen Tieren wurden im Vergleich zu den scheinoperierten Kontrolltieren sowohl für Serotonin als auch für Histamin signifikante Erhöhungen festgestellt. Hingegen bestanden bei Dopamin und Noradrenalin keine signifikanten Unterschiede.
Bei den Normaltieren, die als nicht nierenfunktionsgestörte Vergleichstiere zu den akut urämischen Tieren verwendet wurden, ergaben sich gegenüber den Normaltieren, die als Kontrollen zu den chronisch niereninsuffizienten Tieren dienten, Unterschiede in den mittleren Transmitter-Konzentrationen. Am deutlichsten waren diese Unterschiede bei Noradrenalin und Serotonin ausgeprägt, geringer bei Histamin und Dopamin. Die Ursache für diese Unterschiede ist wohl darin zu sehen, daß bei den Kontrolltieren des Kollektivs "akute Urämie" ein operativer Eingriff erst 50 Stunden zurücklag und damit Auswirkungen von Narkose, Operation sowie der anschließenden postoperativen Phase denkbar sind, während bei den Kontrolltieren des Kollektivs "chronische Niereninsuffizienz" seit dem vergleichbaren Eingriff schon 4-6 Wochen vergangen waren.

4.3.2 Serotonin

Bei Überlegungen zu den Ursachen einer Serotonin-Konzentrationserhöhung muß auf die bereits diskutierten Möglichkeiten verwiesen werden:
Es könnte eine Erhöhung der Tryptophan-Verfügbarkeit, die normalerweise die Syntheserate kontrolliert, genauso zu einer Steigerung der Serotonin-Konzentration führen, wie dies durch eine Verminderung der Abbaurate denkbar wäre. Auch eine Beteiligung des adrenocorticotropen Regelkreises wäre möglich.

Eine Vermehrung der Mastzellen im Gehirn als gemeinsame Hauptursache der erhöhten Serotonin- als auch Histamin-Konzentrationen bei akut urämischen Ratten ist nicht wahrscheinlich. In vorhergehenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß bei akut urämischen Ratten die Anzahl der Mastzellen im Gehirn nicht erhöht ist.

Eine ganze Reihe von Symptomen, die als relativ charakteristisch für das serotonerge System gelten und schon beschrieben wurden, finden sich bei den neurologischen Störungen des akuten Nierenversagens wieder: Störungen von Temperaturregulation, extrapyramidaler Motorik, Schlaf und Psyche. Ähnliche Symptome waren zum Teil auch bei den Versuchstieren deutlich sichtbar: Zittern, Schwäche, Stupor.

4.3.3.0 Histamin

4.3.3.1 Mögliche Ursachen der Konzentrationserhöhung von Histamin

Im Rattengehirn ist Histamin normalerweise in einer nicht gleichförmigen Weise verteilt, mit höchsten Konzentrationen im Hypothalamus und niedrigsten im Cerebellum. Histamin wird durch eine spezifische Decarboxylase synthetisiert, die sich im Zytoplasma der Nervenendigungen befindet, und in synaptischen Vesikeln gespeichert. Während der Depolarisation wird dieses Histamin freigesetzt und die Synthese beschleunigt. Es reagiert mit verschiedenen spezifischen Rezeptoren, die z.T. eine cAMP-Aktivierung bedingen können. Dies alles spricht für eine Rolle von Histamin bei der Informationsübertragung in definierten neuroanatomischen Strukturen (11).

Die im Gehirn vorhandenen Mastzellen, die gleichfalls Histamin speichern, könnten für die bimodale Verteilung des Histamins verantwortlich sein, die nach Ultrazentrifugation von Gehirngewebe gefunden wurde. Hierbei tritt Histamin nicht nur in der die Synaptosomen enthaltenden Fraktion auf, sondern auch noch in der Fraktion, die die Granula der Mastzellen enthält (11). Da jedoch, wie oben schon erwähnt, festgestellt worden war, daß bei akut urämischen Ratten die Mastzellen im Gehirn nicht vermehrt sind, kann angenommen werden, daß hauptsächlich die zentralen Neurone zu den erhöhten Histamin-Konzentrationen beitragen, und daß dies Auswirkungen auf die neuronale Übertragung hat.

Auch für die Synthese von Histamin ist die Konzentration des Vorläufers, der für die Ratte essentiellen Aminosäure Histidin, von sehr großer Bedeutung. Wie die anderen reaktions-

geschwindigkeitsbestimmenden Enzyme ist die spezifische Histidin-Decarboxylase bei normalem endogenem Histidin-Spiegel nicht voll abgesättigt, und (114) es läßt sich durch Zufuhr von L-Histidin der Histamingehalt im Rattengehirn steigern. Somit wäre, ähnlich wie WURTMAN (77) es bei Serotonin vermutet, eine Regulation der Histamin-Konzentration über die Bereitstellung seines Vorläufers denkbar, und eine Histamin-Konzentrationserhöhung könnte auf einer vermehrten Verfügbarkeit von Histidin beruhen.
Weiterhin muß jedoch auch die Möglichkeit berücksichtigt werden, daß der Histaminabbau durch die Diaminoxydase und besonders die Histamin-N-Methyltransferase vermindert sein könnte.

4.3.3.2 Klinische Bedeutung einer Histamin-Vermehrung

Zur Aufdeckung möglicher Funktionen der histaminergen Neurone tragen Erkenntnisse über den Verlauf dieser Bahnen bei: Histamin enthaltende Neurone bilden ein vom Hirnstamm aufsteigendes Bündel, das durch den lateralen Hypothalamus verläuft und sich dann weitgestreut in das gesamte Endhirn projeziert. Diese Verteilung und der Verlauf, der den anderen aufsteigenden monoaminergen Fasern ähnelt, läßt daran denken, daß die histaminergen Fasern die allgemeine Erregbarkeit des Endhirns beeinflussen. In Verbindung mit der Formatio reticularis könnten sie an der Kontrolle des Schlaf-Wach-Zustandes mitwirken. Diese Vermutung wird durch eine Reihe experimenteller Befunde unterstützt (11,115). Da die Mitwirkung noradrenerger Neurone bei der Weckreaktion ziemlich wahrscheinlich scheint, könnte man sich sogar ein Zusammenwirken monaminerger und histaminerger Neurone bei dieser Funktion vorstellen, indem durch histaminerge Neurone die cAMP-Aktivierung, die durch noradrenerge Neurone ausgelöst wurde, noch potenziert wird (116,117).

Jedoch auch bei vegetativen Funktionen, wie Temperaturregulation (118), Flüssigkeitsaufnahme (119,120), Freisetzung von ADH (11) und Auslösen von Erbrechen (121) wurde eine Beteiligung von Histamin gefunden. Auch scheint ein Einfluß von Histamin auf die Blut-Hirn-Schranke und die Vasopermeabilität zu bestehen (11,122,123), die bei der akuten Urämie alteriert sind.

4.3.4 Die Katecholamine bei akuter Urämie

Im Gegensatz zum erhöhten Serotonin und Histamin wurden bei den Katecholaminen Dopamin und Noradrenalin im Gehirn akut urämischer Ratten keine Veränderungen festgestellt. Es wäre denkbar, daß die Veränderungen der Katecholamin-Konzentrationen bei chronisch niereninsuffizienten Ratten entweder auf grundsätzlich anderen Mechanismen beruhen, oder daß aber bei den akut urämischen Ratten nur der Zeitraum zur Ausprägung von Erhöhungen zu kurz war. Andererseits muß darauf hingewiesen werden, daß die Feststellung eines normalen Dopamin- und Noradrenalin-Gehaltes im Gesamtgehirn in keiner Weise lokale, sich gegenseitig ausgleichende Konzentrationsveränderungen im Gehirn ausschließt. Da Dopamin und Noradrenalin im Gehirn in einer nicht gleichförmigen Weise verteilt sind, könnten ihre Konzentrationen in bestimmten Kerngebieten verändert sein, ohne daß sich der Gesamtgehalt im Gehirn ändern müßte.

4.4.0 Wertung der Befunde

Die Untersuchung ging von den in ihrer Pathogenese letztlich ungeklärten Erscheinungen der urämischen Enzephalopathie aus. Es konnte mit dieser globalen Messung der Transmitter-Konzentrationen im Gehirn bewiesen werden, daß bei der Niereninsuffizienz deutliche Veränderungen im Bereich der Neurotransmission und damit der Informationsübermittlung stattfinden. Für einen ursächlichen Zusammenhang der neurologischen Ausfallserscheinungen der urämischen Enzephalopathie mit Konzentrationserhöhungen bestimmter Transmitter sprechen auffallende Übereinstimmungen zwischen den neurologischen Symptomen in der Urämie einerseits und Erscheinungen andererseits, die von Funktionsstörungen der jeweiligen Transmittersysteme bekannt sind. Es können Wege aufgezeigt werden, wie die Stoffwechselveränderungen in der Niereninsuffizienz Auswirkungen auf die Transmitter-Konzentrationen ausüben können.

Obwohl die Ähnlichkeit zwischen den einzelnen Symptomen der urämischen Enzephalopathie und den bekannten Transmitterwirkungen es wahrscheinlich macht, kann diese Untersuchung wegen der extremen Komplexität der funktionellen Verknüpfungen in der cerebralen Funktion keine Hinweise für die detaillierteren Kausalzusammenhänge liefern. Weitere Untersuchungen, insbesondere zur topographischen Verteilung der gefundenen Konzentrationserhöhungen der Neurotransmitter, könnten die angesprochenen Zusammenhänge mit der klinischen Symptomatik weiter aufhellen. Ferner ist zu prüfen, welche Auswirkungen im Einzelfall die erhöhte Aktivität in einem Transmitter-System auf andere Systeme hat, wenn zwischen diesen Systemen funktionelle Verbindungen bestehen.

4.5 Zusammenfassung

Sowohl von der akuten als auch der chronischen Niereninsuffizienz sind neurologische Ausfallserscheinungen bekannt, die unter dem Begriff der urämischen Enzephalopathie zusammengefaßt werden. Da Transmitter für die neuronale Interaktion im ZNS ein wesentliches Bindeglied sind und eine zentrale Stelle in der komplexen Funktionsweise des Gehirns einnehmen, wurde an einem Tiermodell mit akut und chronisch niereninsuffizienten Ratten untersucht, ob Veränderungen im Bereich der Neurotransmission stattfinden.

Die akut urämischen Tiere zeigten signifikant erhöhte Konzentrationen von Histamin und Serotonin, während bei den chronisch niereninsuffizienten Ratten Serotonin, Dopamin und Noradrenalin signifikant vermehrt waren.
Bei der Erklärung des erhöhten Dopamin-Spiegels ist neben einer Vermehrung des als Transmitter wirksamen Amins, wozu die klinische Symptomatik mit motorischen und psychischen Störungen passen würde, auch eine Vermehrung des Dopamins denkbar, das als Substrat zur Noradrenalin-Synthese dient. Hierfür spricht die sehr enge Korrelation zwischen Dopamin- und Noradrenalin-Vermehrung.
Ursächlich muß bei der Noradrenalin- wie auch bei der Dopamin-Erhöhung an eine vermehrte Bereitstellung der Transmittervorläufer Tyrosin und Phenylalanin gedacht werden.
Eine vermehrte Aktivität des Noradrenalin-Systems, das auf weite Gebiete des ZNS einen modulierenden Einfluß ausübt und unter anderem an der Regulation der Kapillarpermeabilität beteiligt ist, paßt zu der unspezifischen cerebralen Permeabilitätserhöhung, die von urämischen Zuständen bekannt ist.

Für die Serotonin-Erhöhung ist neben einem funktionellen Antagonismus zu dem ebenfalls vermehrten Dopamin und Wechselwirkungen mit den erhöhten Corticoid-Spiegeln, die ihrerseits auch die Serotonin-Ausschüttung steigern können, am ehesten das in der Urämie vermehrte Angebot an Transmittervorläufern verantwortlich.
Störungen des Schlafes, der Temperaturregulation, des extrapyramidal-motorischen Systems und des Verhaltens sind im Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung serotonerger Übertragungen bekannt und gehören auch zum Bild der urämischen Enzephalopathie.
Da die Mastzellzahl im Gehirn der niereninsuffizienten Tiere nicht vermehrt ist, dürfte die Histamin- wie auch die Serotonin-Erhöhung von dem als Transmitter wirksamen Amin herrühren.
Neben zahlreichen vegetativen Funktionen wie der Freisetzung von ADH, der Regulation der Flüssigkeitsaufnahme und des Auslösens von Erbrechen, könnte Histamin eine Rolle bei der Regulation der allgemeinen Erregbarkeit spielen, zusammen mit aufsteigenden monoaminergen Fasern der Formatio reticularis.
Ein Zusammenhang der erhöhten cAMP-Spiegel mit den erhöhten Transmitter-Konzentrationen liegt nahe, ohne daß jedoch durch die vorliegenden Untersuchungen eine endgültige Zuordnung getroffen werden kann.

Die vielfältigen Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Transmittersystemen, die ebenfalls zu den Erhöhungen mit beitragen könnten, kann die vorliegende Untersuchung des Transmittergehalts im Gesamtgehirn der Ratte nicht berücksichtigen. Es kann aber gezeigt werden, daß unter den Bedingungen der Niereninsuffizienz deutliche Veränderungen im Bereich der Neurotransmission stattfinden, und daß die entsprechenden Symptome eine gute Übereinstimmung mit Symptomen der urämischen Enzephalopathie zeigen.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Tyler H.R.: Neurologic Disorders in Renal Failure. Am.J.Med. 44: 734-748 (1968)

2) Dinapoli R.P. and W.J. Johnson: Neurologic Complications in Chronic Renal Failure. Med.Clin.N.Am. 52: 68-72 (1968)

3) Ginn H.H.: Neurobehavioral Dysfunction in Uremia. Kidney Intern. 7 Suppl. 2: 217-221 (1975)

4) Romen W. and Heine W.-D: Nierenparenchymveränderungen bei 5/6-nephrektomierten Ratten. Virchows Arch.Abt.A. Path. Anat. 356: 42-57 (1972)

5) Atack C.V. and T. Magnusson: Individual Elution of Noradrenaline (together with Adrenaline), Dopamine, 5-Hydroxytryptamine and Histamine from a Single, Strong Cation Exchange Column, by means of Mineral Acid-Organic Solvent Mixtures. J. Pharm. Pharmacol. 22: 625-627 (1970)

6) Shore P.A., Burkhalter A. and V.H. Cohn, Jr.: A Method for the Fluorimetric Assay of Histamine in Tissues. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 127: 182-186 (1959)

7) Häggendal J.: An Improved Method for Fluorimetric Determination of Small Amounts of Adrenaline and Noradrenaline in Plasmas and Tissues. Acta Physiol. Scand. 59: 242-255 (1963)

8) Wurtman R.J. and J.D. Fernstrom in: Perspectives in Neuropharmacology, edited by S.H. Snyder. New York: Oxford Univ. Press, p. 142 (1972)

9) Shiman R., Akino M. and S. Kaufman: Solubilization and Partial Purification of Tyrosine Hydroxylase from Bovine Adrenal Medulla. J. Biol. Chem. 246: 1330 (1971)

10) Lovenberg W., Weissbach H. and S. Udenfriend: Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase. J. Biol. Chem. 237: 89 (1962)

11) Schwartz J.-C.: Histamine as a Transmitter in Brain. Life Sciences 17: 503-518 (1976)

12) Phillis J.W.: The Pharmacology of Synapses. Ed. G. A. Kerkut Pergamon Press Oxford, pp. 38-70, 186-222 (1970)

13) Tipton K.F., Houslay M.D. and T.J. Mantle in Monoamine Oxidase and its Inhibition. Ciba Foundation Symposium 39, Amsterdam, Ellsevier-Excerpta Medica-North Holland pp. 5-15 (1976)

14) Waldmeier P.C., Delini-Stula A. and Maître L.: Preferential Deamination of Dopamine by an A Type Monoamine Oxidase in Rat Brain. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 292: 9-14 (1976)

15) Maslinski C: Histamine and its Metabolism in Mammals. Agents and Actions 5/2: 89-107, 5/3: 183-201 (1975)

16) Nagatsu T., Levitt M. and S. Udenfriend: Tyrosine Hydroxylase, the Initial Step in Norepinephrine Biosynthesis. J. Biol. Chem. 239: 2910-2917 (1964)

17) Nagatsu T.: Regulation of Tyrosine Hydroxylase.
In: Catecholamines; Basic and Clinical Frontiers, Proceedings of the Fourth International Catecholamine Symposium 1978, Pacific Grove, California.
Ed. by E. Usdin, I.J. Kopin and J. Barchas, New York: Pergamon Press 1979.
Volume I pp. 34-39

18) Fisher D.B. and Kaufman S.: The Inhibition of Phenylalanine and Tyrosine Hydroxylase by High Oxygen Levels. J. Neurochem. 19: 1359-1365 (1972)

19) Brown, R.M., Kehr W. and Carlsson A.: Functional and Biochemical Aspects of Catecholamine Metabolism in Human Brain under Hypoxia. Brain Res. 85: 491-509 (1975)

20) Kaufman S.: Pteridine Cofactors. Ann. Rev. Biochem. 36: 171-184 (1967)

21) Nagatsu T., Mizutani K., Nagatsu I., Matsuura S. and Sugimoto T.: Pteridines as Cofactor or Inhibitor of Tyrosine Hydroxylase. Biochem. Pharmacol. 21: 1945-1953 (1972)

22) Huszti Z., Szilagyi G. and Kasztreiner E: The Role of Dopamine in Noradrenaline Biosynthesis in Hypothalamic Neurons, In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume I pp. 150-152 (siehe 17))

23) Kuczenski R. and Mandell A.J.: Regulatory Properties of Slouble and Particulate Rat Brain Tyrosine Hydroxylase. J. Biol. Chem. 247: 3114-3122 (1972)

24) Lloyd T. and Kaufman S.: The Stimulation of Partially Purified Bovine Caudate Tyrosine Hydroxylase by Phosphatidyl-L-serine. Biochem. Biophys. Res. Commun. 59: 1262-1269 (1974)

25) Raese J., Patrick R.L. and Barchas J.D.:Phospholipid Induced Activation of Tyrosine Hydroxylase from Rat Brain Striatal Synaptosomes. Biochem. Pharmacol. 24: 2245-2250 (1976).

26) Katz I.R., Yamaguchi T. and S. Kaufman: Activation of Tyrosine Hydroxylase by Polyanions and Salts, an electrostatic effect. Biochem. Biophys. Acta 429: 84-95 (1976)

27) Morita K., Tachikawa E., Oka M. and T. Ohuchi: Activation of Adrenal Tyrosine Hydroxylase by ATP and Other Nucleotides.FEBS Lett. 84: 101-104 (1977)

28) Nagatsu T., Numata (Sudo) Y., Kato I.,Sugiyama K. and Akino M.: Effects of Melanin on Tyrosine Hydroxylase and Phenylalanine Hydroxylase. Biochem. Biophys. Acta 523: 47-52 (1978)

29) Carlsson A., Kehr W. and M. Lindqvist: The Role of Intraneuronal Amine Levels in the Feedback Control of Dopamine, Noradrenaline and 5-Hydroxytryptamine Synthesis in Rat Brain. J. Neural Transmission, 39: 1-19 (1976)

30) Goldstein M, Anagnoste B., Freedman L.S., Roffman M., Ebstein R.P., Park D.H., Fuxe K. and Hökfelt T.: Characterization, Localization and Regulation of Catecholamines Synthesizing Enzymes. In: Frontiers in Catecholamine Research, Ed.E. Usdin and S.H. Snyder, Pergamon Press New York, pp. 69-78 (1973)

31) Harris J.E., Morgenroth III V.H., Roth R.H., and R.J. Baldessarini: Regulation of Catecholamine Synthesis in the Rat Brain in Vitro by Cyclic AMP, Nature 252: 156-158 (1974)

32) Taneda F., Izumi F. and M. Oka: Effect of Dibutyryl Adenosine 3', 5'-monophosphate on Catecholamine Synthesis in Rat Brain Cortical Slices and Isolated Vasa Deferentia. Jap.J.Pharmacol. 24: 934-936 (1974)

33) Raese J.D., Edelman A.M., Lazar M.A. and J.D. Barchas: Tyrosine Hydroxylase From Brain: Phosphorylation of the Enzyme by Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume I pp. 46-48 (siehe 17))

34) Reis D.J. and T.H. Joh: Genetic, Structural and Molecular Mechanisms Govering the Long-term Regulation of Neurotransmitter Synthesizing Enzymes in Brain. in: Neuronal Information Transfer, A. Carlin, V.M.Tennyson and H.J. Vogel (Eds.), Columbia University Press, New York, 1978

35) Sorimachi M.: Increase of Tyrosine Hydroxylase Activity after Reserpine: Evidence for the Selective Response of Noradrenergic Neurons. Brain Res. 99: 400-404 (1975)

36) Costa E., Kurokawa A. and A. Guidotti: Activation and Nuclear Translocation of Protein Kinase during Transsynaptic Induction of Tyrosine 3-monooxygenase. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 73: 1058-1062 (1976)

37) Shore P.A., Mc Millen B.A., Miller H.H., Sanghera M.K., Kiser R.S. and D.C. German: The Dopamine Neuronal Storage System and Non-Amphetamine Psychotogenic Stimulants: A Model For Psychosis. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume I pp. 722-727 (siehe 17))

38) Gibson C.J. and R.J. Wurtman: Physiological Control of Brain Catechol Synthesis by Brain Tyrosine Concentration. Biochem. Pharmacol. 26: 1137-1142 (1977)

39) Gibson C.J. and R.J. Wurtman: Physiological Control of Brain Norepinephrine Synthesis by Brain Tyrosine Concentration. Life Sci. 22: 1399-1406 (1978)

40) Wurtman R.J., Scally M.C., Gibson C.J. and F. Hefti: Relation between Brain Tyrosine and Catecholamine Synthesis. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume I pp. 64-66 (siehe 17))

41) Multing D. and B.D. Dishuk: Free Amino Acids in Serum, Cerebrospinal Fluid and Urine in Renal Disease with and without Uremia. Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 126: 754-758 (1967)

42) Palkovits M.: Topography of Chemically Identified Neurons in the Central Nervous System: a Review. Acta Morphologica Acad. Sci. Hung. 26 (3-4), pp. 211-290, (1978)

43) Thierry A.M., Blanc G. and J. Glowinski: Dopamine-Norepinephrine: Another Regulatory Step of Norepinephrine Synthesis in Central Noradrenergic Neurons. Eur. J. Pharm. 14: 303-307 (1971)

44) Ehringer H., Hornykiewicz O.; Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Wein. Klin. Wochensch. 38: 1236-1239 (1960)

45) Klawans H.L.: Monographs in Neural Science, Basel, Karger (1973)

46) Kelly D.H., Seviour P.W. and S.D. Iversen: Amphetamine and Apomorphine Responses in the Rat Following 6-OHDA Lesions of the Nucleus accumbens Septi and Corpus Striatum. Brain Research 94: 507-522 (1975)

47) Carlsson A.: Receptor-mediated Control of Dopamine Metabolism. In: Pre-and Post-Synaptic Receptors, E. Usdin and W.E. Bunney, Jr (Eds), New York, Marcel Dekker, Inc., (1975)

48) Calne D.B., Williams A., Eisler T. and H. Teravainen: Current Approaches to Parkinsonism. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1547-1553 (siehe 17))

49) Brozoski T.J., Brown R.M., Ptak J. and P.S. Goldman: Dopamine in Prefrontal Cortex of Rhesus Monkeys: Evidence for a Role in Cognitive Function. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1681-1683 (siehe 17))

50) Lam K.C., Tall A.R., Goldstein G.B. and S.P. Mistilis: Role of a False Neurotransmitter, Octopamine, in the Pathogenesis of Hepatic and Renal Encephalopathy. Scand. J. Gastroent. 8: 465-472 (1973)

51) Baldessarini R.J. and M. Vogt: Uptake and Subcellular Distribution of Aromatic Amines in the Brain of the Rat. J. Neurochem. 18: 2519-2533 (1971)

52) Cohen R.A., Kopin I.J., Creveling C.R., Musacchio J.M., Fischer J.E., Crout J.R. and J.R. Gill: False Neurochemical Transmitters. Ann. intern. Med. 65: 347-362 (1966)

53) Baldessarini R.J.: Release of Aromatic Amines from Brain Tissues of the Rat in vitro. J. Neurochem. 18: 2509-2518 (1971)

54) Langer S.Z.: Presynaptic Receptors and the Regulation of Transmitter Release in the Peripheral and Central Nervous System: Physiological and Pharmacological Significance. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume I pp. 387-398 (siehe 17))

55) Bloom F.E.: Central Noradrenergic Neurons: Structure-Function Considerations. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume I pp. 609-618 (siehe 17))

56) Moore R.Y.: Projections of the Locus coeruleus in the Rat. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume I pp. 622-624 (siehe 17))

57) Morrison J.H., Grzanna R. and M.E. Molliver: The Relationship between the Noradrenergic and Dopaminergic Innervation of Medial Cortex in the Rat. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1310-1312 (siehe 17))

58) Jones G., Segal M., Foote S.L. and F. Bloom: Locus Coeruleus Neurons in Freely Moving Rats Exhibit Pronounced Alterations of Discharge Rate During Sensory Stimulation and Stages of the Sleep-Wake Cycle. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume I pp. 643-645 (siehe 17))

59) Segal M. and F.E. Bloom: The Action of Norepinephrine in the Rat Hippocampus. IV. The Effects of Locus Coeruleus Stimulation on Evolted Hippocampal Unit Activity. Brain Res. 107: 513-526 (1976)

60) Van Dongen P.A.M. and A.R. Cools: Microinjections of Opiate Agonists and Antagonists in the Area of the Locus Coeruleus in Cats. Effects on Behavoir. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1095-1097 (siehe 17))

61) Hartman B.K., Swanson L.W., Raichle M.E., Clark H.B. and S.H. Preskorn: Evidence for Central Adrenergic Regulation of Cerebral Vascular Permeability and Blood Flow. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume I pp. 450-452 (siehe 17))

62) Swanson L.W., Connellly M.A. and B.K. Hartman: Ultrastructural Evidence for Central Monoaminergic Innervation of Blood Vessels of Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus. Brain Res. 136: 166-173 (1977)

63) Raichle M.E., Hartman B.K., Eichling J.O. and L.G. Sharpe: Central Noradrenergic Regulation of Cerebral Blood Flow and Vascular Permeability- Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 72: 3726-3730 (1975)

64) Raichle M.E., Eichling J.O., Grubb R.L. and B.K. Hartman: Central Noradrenergic Regulation of Brain Microcirculation. In: Dynamics of Brain Edema, (ed) M. Hanna, H. Pappius, W. Feindel, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, pp. 11-17 (1976)

65) Raichle M.E., Eichling J.O., Straatmann M.G., Welch M.J., Larson K.B. and M.M. Ter-Pogossian: Blood-brain Barrier Permeability of ^{11}C-labeled Alcohols and ^{15}O-labeled Water. Am. J. Physiol. 230: 543-552 (1976)

66) Freeman R.B.: The Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier in Uremia. Ann. Intern. Med. 56: 233-240 (1962)

67) Gold P.E.: Hormonally-Mediated Noradrenergic Modulation of Memory Processes. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1714-1716 (siehe 17))

68) **Fernstrom** J.D. and R.J. **Wurtman** : Brain Serotonin Content: Physiological Regulation by Plasma Neutral Amino Acids. Science 178: 414-416 (1972)

69) **Knott** P.J. and G. **Curzon**: Free Tryptophan in Plasma and Brain Tryptophan Metabolism. Nature 239: 452-453 (1972)

70) **Madras** B.K., **Cohen** E.L., **Munro** H.N. and R.J. **Wurtman**: Elevation of Serum Free Tryptophan, but not Brain Tryptophan, by Serum nonesterified Fatty Acids. Advan. Biochem.Psychopharmachol. 11: 143-151 (1974)

71) **Gulyassy** P.F., **Aviram** A. and J.H. **Peters**: Evaluation of Amino Acids and Protein Requirements in Chronic Uremia.Arch.Intern.Med. 126: 855-859 (1970)

72) Gulyassy P.F., Peters J.H., Lin S.C. and P.M. Ryan: Hemodialysis and Plasma Amino Acid Compositions in Chronic Renal Failure. Am. J. Clin. Nutr. 21: 565-573 (1968)

73) Gulyassy P.F., Peters J.H. and P. Schoenfeld: Transport and Protein Binding of Trytophan in Uremia. In: Uremia, edited by R. Kluthe, G. Berlyne and B. Burton. Stuttgart: G.T. Verlag pp. 163-172 (1972)

74) **Biggio** G., **Fadda** F., **Fanni** P., **Tagliamonte** A. and G.L. Gessa: Rapid Depletion of Serum Tryptophan, Brain Tryptophan, Serotonin and 5-Hydroxindoleacetic Acid by a Tryptophan-Free Diet. Life Sci. 14: 1321-1329 (1974)

75) **Siassi** F., Wang M., Kopple J.D. and M.D. Swendseid: Brain Serotonin Turnover in Chronically Uremic Rats. Am.J. Physiol. 232 (5): E526-E528 (1977)

76) **Aghajanian** G.K. and I.M. **Asher**: Histochemical Fluorescence of Raphe Neurons: Selective Enhancement by Tryptophan. Science 172: 1159-1161 (1971)

77) Fernstrom J.D. and R.J. Wurtman: Brain Serotonin Content: Physiological Dependence on Plasma Tryptophan Levels. Science 173: 149-151 (1971)

78) Grahame-Smith D.C.: Studies in Vivo on the Relationship between Brain Tryptophan, Brain 5-Hydroxytryptamine Synthesis and Hyperactivity in Rats Treated with a Monoamine Oxidase Inhibitor and L-Tryptophan. J. Neurochem. 18: 1053-1066 (1971)

79) Wurtman R.J. and J.D. Fernstrom: Control of Brain Monoamine Synthesis by Diet and Plasma Amino Acids. Am.J.Clin. Nutr. 28: 638-647 (1975)

80) Everett G.M.: Effect of 5-Hydroxytryptophan on Brain Levels of Monoamines and Dopamine Metabolite DOPAC. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1107-1109 (siehe 17))

81) Segal D.S.: Differential Effects of Para-Chlorophenylalanine on Amphetamine- Induced Locomotion and Stereotypy. Brain Res. 116: 267-276 (1976)

82) Neill D.B., Grant L.D. and S.P. Grossman: Selective Potentiation of Locomotor Effects of Amphetamine by Midbrain Raphe Lesions. Physiol. Behav. 9: 655-657 (1972)

83) Costa E., Groppetti A. and Naimzada M.K.: Effects of Amphetamine on the Turnover Rate of Brain Catecholamines and Motor Activity. Brit. J. Pharmacol. 44: 742-751 (1972)

84) Wills M.R.: The Biochemical Consequences of Chronic Renal Failure. Baltimore: Univ. Park Press, 1971 pp. 155-156

85) Azmitia E., Algeri S. and E. Costa: In vivo Conversion of ^{3}H-L-Tryptophan into ^{3}H-Serotonin in Brain Areas of Adrenalectomized Rats. Science 169: 201-203 (1970)

86) Naumenko E.V.: Hypotholamic Chemoreactive Structures and the Regulation of Pituitary-Adrenal Function. Effects of Local Injections of Norepinephrine, Carbachol and Serotonin into the Brain of Guinea Pigs with Intact Brains and after Mesencephalic Transection. Brain Res. 11: 1-10 (1968)

87) Krieger H.P. and D.T. Krieger: Chemical Stimulation of the Brain: Effect on Adrenal Corticoid Release. Am. J. Physiol. 218: 1632-1641 (1970)

88) Riederer P., Jellinger K. and W.-D. Rausch: Brain Monoamines in Human Metabolic Encephalopathies. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1649-1651 (siehe 17))

89) Chase T.N. and D.L. Murphy: Serotonin and Central Nervous System Function. Ann. Rev. Pharmacol. 13: 181-197 (1973)

90) Bloom F.E.: Serotonin Neurons: Localization and Possible Physiological Role. Advan. Biochem. Psychopharmacol. 1: 27-47 (1969)

91) Chase T.N.: Central Catecholamines and Neurologic Disease. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1554-1558 (siehe 17))

92) Hartman E.L.: Catecholamines and Sleep. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1750-1752 (siehe 17))

93) Green A.R. and D.G. Grahame-Smith: The Role of Dopamine in the Hyperactivity produced by L-Tryptophan or 5-Methoxy-N, N-Dimethyltryptamine in Rats Treated with a Monoamine Oxidase Inhibitor. Neuropharmacology 13: 949-959 (1974)

94) Schmid G., Bretscher Ch., Hempel K. and A. Heidland: Cyclische Nukleotide (cGMP-cAMP) im Gehirn bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz der Ratte. VI. Symposium: Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren in der Niereninsuffizienz. Innsbruck 1977

95) Adler-Graschinsky E. and S.Z. Langer: Possible Role of Beta-Adrenoceptor in the Regulation of Noradrenaline Release by Nerve Stimulation. Br. J. Pharmac. 53: 43-50 (1975)

96) Celuch S.M., Dubocovich M.L. and S.Z. Langer: Stimulation of Presynaptic Beta-Adrenoceptors enhances ^{3}H-Noradrenaline Release during Nerve Stimulation in the Perfused Cat Spleen. Br. J. Pharmac. 63: 97-109 (1978)

97) Dubocovich M.L., Pelayo F. and S.Z. Langer: Possible Involvement of Cyclic AMP in Facilitation of Norepinephrine Release Mediated by Presynaptic Beta-Adrenoceptors in the Rat Pineal Gland. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume I pp. 274-276 (siehe 17))

98) Cubeddu L.X., Barner E. and N. Weiner: Release of Norepinephrine and Dopamine-ß-Hydroxylase by Nerve Stimulation. IV. An Evaluation of a Role for Cyclic Adenosine Monophosphate. J. Pharmacol. Exp. Ther. 193: 105-127 (1975)

99) Langley A.E. and N. Weiner: Enhanced Exocytotic Release of Norepinephrine Consequent to Nerve Stimulation by Low Concentrations of Cyclic Nucleotides in the Presence of Phenoxybenzamine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 205: 426-437 (1978)

100) Bloom F.E.: The Role of Cyclic Nucleotides in Central Synaptic Function. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 74: 1-103 (1975)

101) Nathanson J.: Cyclic Nucleotides and Nervous System Function. Physiol.Rev. 57: 158-256 (1977)

102) Creese I. and S.H. Snyder: Multiple Dopamine Receptors. In Catecholamines: Basis and Clinical Frontiers, Volume I pp. 601-603 (siehe 17))

103) Spano P.F., Govoni S., Stefanini E. and M.Trabucchi: Two Populations of DA Receptors in Rat Striatum and Their Relation to the Effect of Neuroleptics on DA Metabolism. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume I pp. 604-606 (siehe 17))

104) Madden J. IV, Elliott G.R. and J. D. Barchas: Behavioral Neurochemistry-Expanding Perspectives. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1663-1668 (siehe 17))

105) Denizeau F. and F. Labrie: Control of Dopamine Release from Hypothalamic Neurons. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume I pp. 286-288 (siehe 17))

106) Pycock C.J., Donaldson I.M. and C.D. Marsden: Circling Behavior Produced by Unilateral Lesions in the Region of the Locus Coeruleus in Rats. Brain Res. 97: 317-329 (1975)

107) Perez de la Mora M., Fuxe K., Andersson K., Hökfelt T., Ljungdahl A., Possani L. and R. Tapia: Studies on GABA-Monoamine and GABA-Endorphin Interactions. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1032-1034 (siehe 17))

108) Segal M.: A Search for Neurochemical Mechanisms Mediating Analgesia Produced by Stimulation of the Nucleus Locus Coeruleus. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1050-1052 (siehe 17))

109) Watson S.J., Richard C.W., Ciaranello R.D. and J.D. Barchas: Enkephalin and Endorphin: Catecholamine Interactions. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1056-1058 (siehe 17))

110) Reader T.A., J. de Champlain and H.H. Jasper: Interactions betwen Biogenic Amines and Acetylcholine in the Cerebral Cortex. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1074-1076 (siehe 17))

111) Pickel V.M., Joh T.H., Reis D.J., Leeman S.E. and R.J. Miller: Ultrastructural Evidence for a Synaptic Relation between Catecholaminergic and Peptidergic Neurons. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1044-1046 (siehe 17))

112) Magnusson T., Garcia-Sevilla J.A. and A. Carlsson: Effects of Peptides on Brain Monoamine Metabolism and on Gross Behaviour in Rats. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1209-1211 (siehe 17))

113) Roberge A.G.: A Morphological and Biochemical Dissociation between Dopamine and Serotonin in Cat Brain. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers, Volume II pp. 1110-1112 (siehe 17))

114) Schwartz J.-C., Lampart C. and C. Rose: Histamine Formation in Rat Brain in vivo-Effects of Histidine Loads. J. Neurochem. 19: 801 (1972)

115) Douglas W.W.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th edition, Eds.L.S. Goodman and A. Gilman, Macmillan Company, London pp. 621-633 (1970)

116) Kakiuchi S. and T.W. Rall: Studies on Adenosine 3', 5' -Phosphate in Rabbit Cerebral Cortex. Mol. Pharmacol. 4: 379-388 (1968)

117) Huang M., Shimizu H. and J. Daly: Regulation of Adenosine 3',5'-Phosphate Formation in Cerebral Cortical Slices. Mol. Pharmacol. 7: 155-162 (1971)

118) Brezenoff H.E. and P. Lomax: Temperature Changes Following Micrcinjection of Histamine into the Thermoregulatory Centers of the Rat. Experientia 26: 51-52 (1970)

119) Leibowitz S.: Histamine: A Stimulatory Effect on Drinking Behavior in the Rat. Brain Res. 63: 440-444 (1973)

120) Gerald M.C. and R.P. Maickel: Studies on the Possible Role of Brain Histamine in Behaviour. Br.J.Pharmac. 44: 462-471 (1972)

121) Bhargava K.P. and K.S. Dixit: Role of the Chemoreceptor Trigger Zone in Histamine-Induced Emesis. Br.J. Pharmac. 34: 508-513 (1968)

122) Jolesz F. and Labos E: Some Effects of Histamine on the Nervous Function. In: Histamine. Mechanisms of Regulation of the Biogenic Amines Level in the Tissues with Special Reference to Histamine. Ed. C. Maslinski, Dowden, Hutchinson and Ross, Inc. Strondsburg, pp. 127-138 (1973)

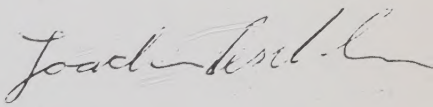
123) Aures, D., Menon M.K. Yuen C. and W. G. Clark: Brain Histamine Levels and Possible Correlation with Behavior. In: Histamine. Mechanisms of Regulation of the Biogenic Amines Level in the Tissues with Special Reference to Histamine. Ed. C. Maslinski, Dowden, Hutchinson and Ross, Inc. Strondsburg, pp. 114-126 (1973)

Herrn Priv. Doz. Dr. med. G. Schmid möchte ich an dieser Stelle herzlich danken für die Überlassung des Themas und die Anleitung bei der Arbeit sowie Prof. Dr. med. A. Heidland für die beständige Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. K. Hempel danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes.

Herrn Professor Dr. med. K. Kochsiek danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Besonders möchte ich auch Herrn U. Bahner für die intensive Mithilfe bei den experimentellen Untersuchungen danken.

LEBENSLAUF

Am 21.07.1953 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Karl Peschkes und seiner Ehefrau Melanie Peschkes, geb. Fuchs, in Bad Mergentheim geboren.
Am 6.06.1973 legte ich am Deutschorden-Gymnasium die Reifeprüfung ab.
Im Wintersemester 1973 begann ich das Medizinstudium an der Universität Würzburg, wo ich im Sommersemester 1975 die ärztliche Vorprüfung und am 15.11.1979 die ärztliche Prüfung ablegte.
Während des Jahres 1980 war ich als wissenschaftlicher Assistent an der medizinischen Universitätsklinik Würzburg tätig.
Seit dem 1.02.1981 leiste ich meinen Wehrdienst.